

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pédiatrie et de génétique
Division de génétique humaine

UNIVERSITE DE LAUSANNE
Service de chirurgie

FACULTE DE MEDECINE

Professeur D. KLEIN

FACULTE DE MEDECINE
Professeur F. SAEGESSER

ADENOCARCINOMATOSE HEREDITAIRE DANS QUATRE GENERATIONS D'UNE FAMILLE VALAISANNE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine ■

par

Jean-Daniel DUBOSSON
■

de

CLARMONT (Vaud)

Thèse No 3580

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977
■



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0066

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pédiatrie et de génétique
Division de génétique humaine

FACULTE DE MEDECINE

Professeur D. KLEIN

UNIVERSITE DE LAUSANNE
Service de chirurgie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur F. SAEGESSER

ADENOCARCINOMATOSE HEREDITAIRE DANS QUATRE GENERATIONS D'UNE FAMILLE VALAISANNE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jean-Daniel DUBOSSON

de

CLARMONT (Vaud)

Thèse No 3580

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur David Klein, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 27 avril 1977

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3580



J'exprime ma respectueuse gratitude au professeur D. Klein, directeur de l'Institut universitaire de Génétique médicale, qui m'a encouragé dans l'élaboration de cette thèse et en a surveillé la rédaction.

J'adresse mes plus vifs remerciements au docteur J. Pettavel, professeur associé d'oncologie chirurgicale à l'Université de Lausanne, dont les conseils m'ont été très précieux au cours de l'étude clinique de cette famille.

Que le docteur Ch. D. Rey, médecin-chef du Service de médecine de l'Hôpital d'arrondissement de Sierre, qui fut le premier à s'intéresser à ce travail et dont je n'ai cessé d'apprécier l'efficace collaboration, trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie d'autre part, le docteur F.F. Bagnoud (Sierre), le professeur G. Bickel (Genève), les docteurs E. Boedtker, J. Burgener, J.-L. de Chastonay (Sierre), J. Dunant (Saint-Légier), P. Francioli (Lausanne), le professeur W. Merz (Lausanne), le docteur L. de Preux (Sion), le professeur Th. Rabinowicz (Lausanne), les docteurs I. Rey-Stocker (Sierre), F. Rodel (Vevey), P. Secrétan (Genève), Ch. de Sépibus, A. Sierro (Sion), M. Vouilloz (Martigny) et P. de Werra (Sion), qui ont aimablement mis à ma disposition leurs documents cliniques, ainsi que Monsieur l'abbé E. Crettaz, révérend curé de Chalais, et Monsieur Y. Zuber, officier d'état civil, qui ont facilité mes recherches généalogiques dans les archives paroissiales et communales.

A MON PERE

A MA MERE

AU PROFESSEUR J. FABRE,

directeur de la Policlinique de médecine de l'Université de Genève, qui, alors titulaire de la chaire de sémiologie, a guidé mes premiers pas dans le domaine clinique.

Travail de l'Institut de Génétique médicale (Prof. D. Klein)
de l'Université de Genève, du Service de Chirurgie (Prof. F. Saegesser, Prof. J. Pettavel)
de l'Université de Lausanne et du Service de Médecine interne (Dr Ch.-D. Rey),
Hôpital d'arrondissement de Sierre (Valais)

ADENOCARCINOMATOSE HEREDITAIRE DANS QUATRE GENERATIONS D'UNE FAMILLE VALAISANNE ¹

par J.-D. DUBOSSON

INTRODUCTION

On attribue à *Broca* la première description d'une famille atteinte de cancer. Dans son "Traité des tumeurs" publié en 1866, le chirurgien français rapporte l'histoire d'une famille de 35 individus répartis sur 4 générations, parmi lesquels 16 sont décédés de tumeur maligne : dix femmes de cancer du sein, trois de cancer du foie, une de cancer de la matrice, une d'une tumeur d'origine incertaine et un homme de cancer de l'estomac (figure 1). A côté des différentes affections familiales connues pour leur prédisposition à une évolution maligne (tels par exemple la polyposse familiale, le syndrome de Gardner ou le xeroderma pigmentosum), la littérature comprend un certain nombre de familles dans lesquelles un ou plusieurs types de tumeurs malignes uniques ou multiples surviennent avec une fréquence plus élevée que ne le voudrait le simple hasard.

Mon propos est de décrire ici une telle famille établie à Chalais, bourgade de 1750 habitants située au centre du Valais, que tous les médecins de la région connaissent depuis fort longtemps, mais à laquelle aucun n'avait jusqu'à ce jour consacré d'étude systématique. C'est comme assistant dans le Service de Médecine de l'Hôpital de Sierre (Chalais se trouvant à environ 5 km de Sierre) qu'il m'a été donné d'examiner l'un de ses membres (*Elda R.*, 1923; III/37, figure 2), dont l'étonnante anamnèse m'a poussé à fouiller dans les archives de cet établissement où plusieurs de ses parents avaient jadis été hospitalisés. Quand je n'ai pas retrouvé leurs dossiers, soit qu'ils aient été détruits

¹ Travail partiellement subventionné par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (crédit No 3.893.72).

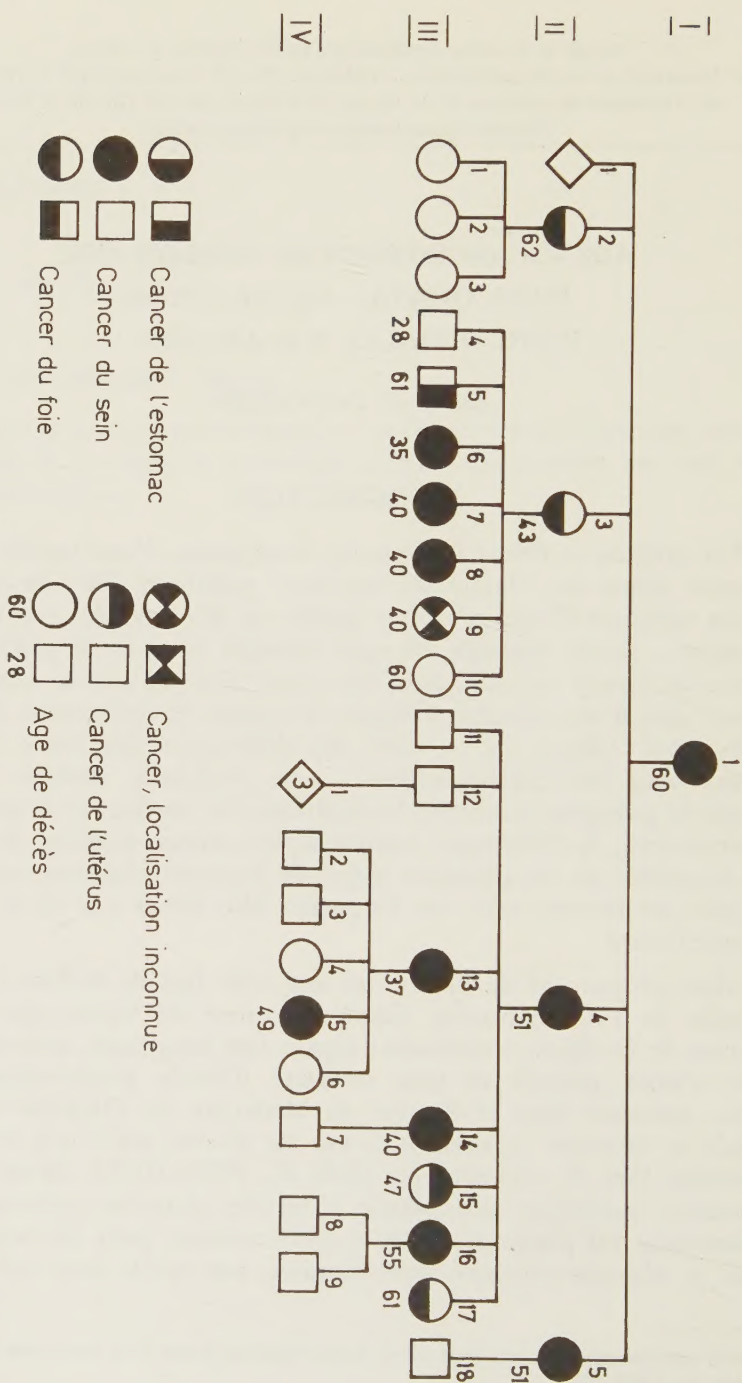


Figure 1 : Arbre généalogique d'une famille à cancer (d'après P. Broca, 1866).

(après 20 ans), soit qu'ils aient été égarés, je me suis reporté aux registres des opérations effectuées à l'Hôpital, dont le plus ancien remonte à 1938. Nombre de médecins installés dans les districts de Sierre et de Sion, ainsi que les archives de quelques établissements hospitaliers (Clinique Sainte-Claire à Sierre, Hôpital du Samaritain à Vevey, Hôpital Cantonal de Lausanne) m'ont permis de compléter ma documentation. L'arbre généalogique de la famille a été établi d'après les registres d'état civil de la commune de Chalais pour la période remontant à 1876, d'après les registres de la paroisse Saint-Gall de Chalais pour la période antérieure.

DESCRIPTION DES CAS

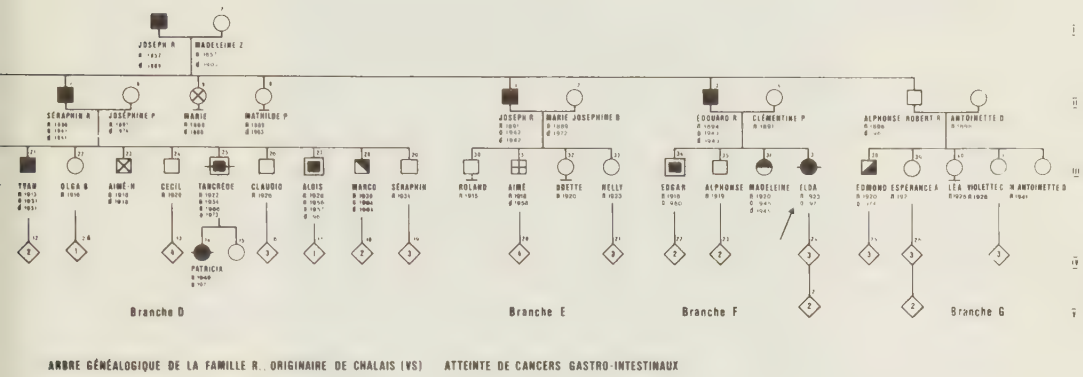
BRANCHE F (Arbre généalogique, figure 2)

Cas No 1 : Elda R. (III/37), née R. le 21.5.1923, proposante.

Affection actuelle : Madame R., âgée de 50 ans, se rend à l'automne 1973 chez son gynécologue pour un contrôle annuel. Celui-ci fait quelques examens de routine, qui révèlent une vitesse de sédimentation à 22 et 50 mm dont il ne trouve pas l'explication et lui conseille de consulter l'interniste de son choix. Ce dernier l'interroge, apprend qu'elle se sent en pleine forme, qu'elle a bon appétit et tendance à prendre du poids; il pratique quelques examens choisis, dont les résultats sont normaux, et tranquillise la malade qui retourne chez son gynécologue avec ces bonnes nouvelles. Celui-ci, bien que n'ayant pas davantage poussé l'anamnèse que son collègue, ne s'estime pas satisfait et insiste pour que la malade consulte un second interniste. Ce dernier, grâce à une anamnèse bien conduite, apprend le contexte familial et la fait hospitaliser pour un bilan.

Antécédents familiaux : Son grand-père paternel (I/1), son père (II/13) et trois de ses oncles (II/5, II/7 et II/11) sont décédés d'un cancer du côlon. Un quatrième oncle paternel (II/1) est décédé d'un sarcome.

Sa soeur (III/36) est décédée d'un glioblastome multiforme. L'un de ses frères (III/34) survit 15 ans après hémicolectomie pour deux adénocarcinomes coliques distincts simultanés. Deux de ses cousins germains (III/3 et III/10) sont décédés de cancer gastrique, un troisième (III/2) d'un cancer duodénal. Un quatrième (III/5) est décédé d'une tumeur maligne cérébrale. Une cinquième (III/11) survit 10 ans après excision d'un fibrosarcome sous-cutané de la cuisse. Une sixième (III/17) est décédée d'un cancer de l'ovaire. Un septième (III/28) est décédé d'une tumeur maligne probablement d'origine biliaire. Deux autres (III/20 et III/21) sont décédés d'un cancer du côlon. Un dixième (III/27) est décédé après deux colectomies successives pour deux cancers coliques distincts. Un onzième (III/25) survit après trois colectomies successives pour trois cancers distincts et ablation d'un polype rectal malin. Enfin un douzième cousin germain (III/38) a présenté un épithélioma baso-cellulaire de l'aile du nez.



Chalais (VS), atteinte d'adénocarcinomatose héréditaire.

- *Lavement baryté* : le côlon se remplit facilement jusqu'à la partie droite du transverse où l'on rencontre une sténose et une disparition partielle du relief muqueux sur 9 cm environ, formant une image "en trognon de pomme" caractéristique d'une tumeur maligne (figure 3).

La malade est opérée le 12.12.1973 par le docteur Bagnoud (Sierre) qui découvre une grosse tumeur du transverse à environ 20 cm de l'angle colique droit, mobile, mais ayant dépassé la séreuse sur laquelle le grand épiploon est rétracté, ainsi que plusieurs petites adénopathies très dures du mésocôlon; le foie et la cavité abdominale sont sans particularité; prélèvement de deux ganglions pathologiques sur la mésentérique supérieure, à l'origine de l'artère colique moyenne; colectomie emportant le côlon droit et la moitié du transverse, avec anastomose iléo-transverse.

Examen anatomique (Institut de pathologie de l'Université de Genève No 16953/73, Dr Y. Dottrens) (figures 4 et 5) : pièce de colectomie droite constituée de 18 cm de côlon transverse, 20 cm de côlon ascendant et de caecum et 15 cm d'iléon. A l'angle colique droit, à 14 cm de la tranche de section chirurgicale distale, se trouve une volumineuse tumeur en cocarde de 6 x 5 cm, occupant toute la circonférence de la paroi; ses bords sont un peu surélevés, mamelonnés; son centre est ulcéré. A la coupe, cette tumeur est blanchâtre. occupe toute l'épaisseur de la paroi colique, envahit par endroit le méso. A 1 cm en aval se trouve un volumineux polype de 1,5 cm de diamètre avec un pédicule de 1 cm (figure 4). A la jonction du caecum et du côlon ascendant se trouve une minuscule voussure de la muqueuse d'un diamètre de 2



Figure 3 : R. Elda, 1923 (III/37), proposante. Adénocarcinome de l'angle colique droit. Lavement baryté mettant en évidence l'image en "trognon de pomme" caractéristique d'une tumeur maligne.

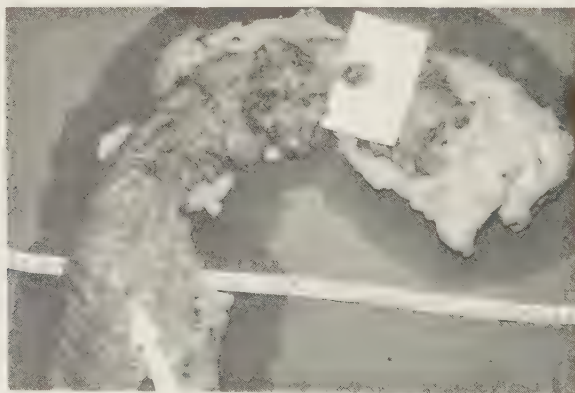


Figure 4 : Même malade que figure 3 (III/37, probante). Pièce de colectomie droite montrant une volumineuse tumeur (adénocarcinome), dont le centre est ulcéré. Un peu en aval de cette tumeur se trouve un gros polype pédiculé.

mm (figure 5). Cinq petits ganglions sont prélevés dans le mésocôlon transverse, un sixième à l'origine des vaisseaux coliques moyens, un septième dans le mésentère. Il n'y a pas de ganglion dans le grand épiploon. En dehors de la tumeur, les muqueuses colique et iléale sont normalement plissées.

Examen histologique

Adénocarcinome bien différencié, non sécrétant, constitué de cellules généralement cylindriques avec des atypies nucléaires évidentes; les mitoses ne sont pas très fréquentes. La tumeur envahit toute la paroi jusqu'au méso, où on la trouve dans des veines. En surface elle est ulcérée, nécrotique, couverte d'un matériel fibrino-leucocytaire et hémorragique; tous les ganglions examinés sont dépourvus de métastase : ils montrent une hyperplasie folliculaire ou diffuse souvent importante. Les tranches chirurgicales sont en tissu non tumoral. Le gros polype est un polype métaplasique avec des glandes de taille variable et des infiltrats lymphoplasmocytaires souvent importants. La petite boursofflure de la muqueuse est également un polype métaplasique.

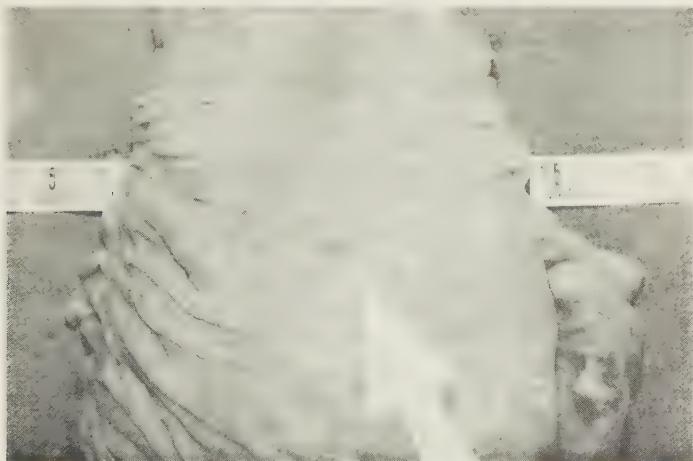


Figure 5 : Même malade que figures 3 et 4 (III/37). Minuscule voussure de la muqueuse, située à la jonction du caecum et du côlon ascendant : polype sessile.

Conclusions : adénocarcinome ulcéré et invasif du côlon droit. Deux polypes métaplasiques. Lymphadénite hyperplasique folliculaire et diffuse sans métastase. Absence d'éléments en faveur d'une polyposse familiale.

Les suites opératoires sont remarquablement simples et la malade quitte l'hôpital au dixième jour.

Elle est à nouveau hospitalisée en décembre 1974 pour un bilan : l'anamnèse révèle qu'elle a bon appétit, tendance à prendre du poids; pas de douleurs abdominales. Selles régulières, sans constipation ni diarrhées.

Examen clinique : excellent état général. Poids : 78 kg 500 (soit une augmentation de 8 kg depuis l'intervention en décembre 1973) pour 175 cm. Téguments et muqueuses bien colorés. Pas d'adénopathie. Systèmes cardio-vasculaire et respiratoire en ordre. Abdomen souple, légèrement douloureux dans la fosse iliaque gauche (côlon spastique, spasme du côlon descendant). Pas de masse suspecte. Foie au rebord costal, indolore. Rate non palpable.

Examens de laboratoire : vitesse de sédimentation : 10 et 23 mm. Hémoglobine : 12,5 g pour 100 ml. Leucocytes : 4500/mm³. Bilirubine totale, phosphatase alcaline et électrolytes normaux. Rectoscopie : l'instrument pénètre jusqu'à 22 cm; la muqueuse est partout unie, rose, la paroi souple. *Lavement baryté* : status après hémicolectomie droite. Le côlon gauche et la moitié du côlon transverse ne présentent ni sténose ni lacune. La bouche d'anastomose se présente normalement. Radiographie du thorax : aucune image suspecte.

Résumé : Elda R. a subi, à l'âge de 50 ans, une hémicolectomie pour un adénocarcinome de l'angle colique droit accompagné de deux polypes bénins. Son état général est actuellement satisfaisant.

Au moment de mettre ce travail sous presse, le docteur Rey (Sierre) nous signale que cette malade vient de subir une hystérectomie pour un adénocarcinome de l'utérus.

Cas No 2 : Edouard R. (II/13), 29.7.1894-6.9.1943, père de la proposante.

A été admis à l'Hôpital de Sierre au mois de juillet 1943 en raison d'une occlusion intestinale. Le dossier du Service de chirurgie a été détruit. Le registre des opérations pratiquées à l'Hôpital de Sierre mentionne le 16.7.1943 : volvulus des dernières anses grêles, distorsion de volvulus et premier temps d'un anus praeter sur le grêle. Plus loin, le 10.8.1943 : obstruction intestinale à l'angle colique droit; diagnostic opératoire : cancer proliférant sur le transverse; anastomose du grêle sur le transverse. Plus loin encore, le 3.9.1943 : résection de la portion d'intestin comprise entre les deux branches de l'anastomose du 10.8.1943.

Résumé : Edouard R. a subi en 1943, à l'âge de 49 ans, une colectomie en trois temps pour un *cancer proliférant sur le transverse droit*, dont il est décédé le 6.9.1943.

Cas No 3 : Joseph R. (I/1), 19.1.1852-28.6.1909, grand-père paternel de la proposante.

Est décédé le 28.6.1909 à l'âge de 57 ans après une longue maladie. L'acte de décès retrouvé à l'Office d'état civil fait mention d'une "maladie chronique de l'estomac". D'après la tradition familiale, il est mort "de miserere" (selon Littré, miserere : nom populaire de l'occlusion intestinale) pour les uns, de cancer selon les autres.

Cas No 4 : Madeleine R. (III/36), 1.12.1920-10.8.1945, soeur aînée de la proposante.

Est admise d'urgence le 10.8.1945 dans le Service universitaire de chirurgie de Lausanne en raison de somnolence.

Examen clinique : femme de 25 ans en bon état de nutrition (51 kg 500 pour 165 cm), consciente mais avec un net ralentissement des fonctions psychiques. L'examen des différents systèmes ne montre rien de particulier, hormis le système nerveux : pupilles égales, réagissant normalement aux deux modes. Nerfs crâniens en ordre. Spasticité du membre supérieur et du membre inférieur droits, avec hyper-réflexie, clonus de la rotule et du pied. Incontinence urinaire. Tension artérielle humérale 145 et 85 mmHg. Pouls : 65 par minute. Quatre heures après l'admission, la malade sombre dans le coma et des troubles respiratoires s'installent, de sorte qu'elle est opérée d'urgence par le docteur Buffat.

Protocole opératoire : trépanation décompressive d'urgence de la fosse postérieure avec ablation de l'arc postérieur de l'atlas, trépanations pour ponctions ventriculaires. Les hémisphères cérébelleux sont sous forte tension, de même que la dure-mère au niveau de la grande citerne et de la partie supérieure du bulbe, qui se trouve largement libéré. Aucune amélioration clinique. On remarque que la tension de l'hémisphère cérébelleux droit est plus forte que celle de l'hémisphère cérébelleux gauche. On termine par une nouvelle trépanation pour ponction ventriculaire droite. Le liquide s'échappe sous forte tension. Décompression progressive. Aucun changement de l'état clinique. Le pouls et la tension ne sont bientôt plus prenables. Exitus.

Protocole de l'autopsie (Institut d'anatomie pathologique, Lausanne, 1945, No 528, docteur Schlegel) : La calotte mesure 16,5 x 14 cm. Epaisseur : 3 à 7 mm. Dans la région occipitale, deux trous opératoires d'un diamètre de 1,5 cm à bords nets. Diploë moyennement abondante. Empreintes vasculaires bien marquées. Sinus vides. Dure-mère lisse sur ses deux faces. Cerveau symétrique. La cavité du cervelet contient un liquide sanguin. La pie-mère se détache facilement, elle est bien vascularisée. Les vaisseaux de la base sont souples. Les fosses sylviennes sont libres. Les ventricules latéraux sont dilatés; ils contiennent un liquide sanguin. L'épendyme est lisse, brillant. Les plexus choroïdes sont normaux. Les IIIème et IVème ventricules ne sont pas dilatés. La substance cérébrale est brillante avec un piqueté sanguin abondant s'effaçant au raclage. Noyaux centraux : à gauche, on voit une masse de la taille d'une noix, molle, rougeâtre, mal délimitée (figure 6). A droite, sans lésion. Poids du cerveau : 1280 g. Cervelet bulbe, protubérance et moelle sans lésion. Cerveau fixé.

Examen histologique de la tumeur : cellules polymorphes ressemblant à celles de la glie. Absence d'organisation nette. Cellules géantes. La tumeur infiltre le tissu environnant. Le tissu tumoral est très riche en capillaires gorgés de sang.

Diagnostic anatomique : glioblastome multiforme des noyaux centraux gauches. Oedème cérébral. Début de broncho-pneumonie. Atrophie brune et légère fibrose du myocarde. Stase des poumons, des reins, de la rate et du foie. Stéatose du foie. Périplénite fibreuse. Estomac, pancréas, voies biliaires, intestins, rectum, organes génitaux et squelette sans lésion.

Résumé : Cette femme de 25 ans, hospitalisée d'urgence pour des troubles de conscience aboutissant rapidement à un coma accompagné de troubles respiratoires, est décédée au cours d'une trépanation décom-

pressive de la fosse postérieure pour une hypertension intracrânienne sur *glioblastome multiforme des noyaux de la base gauche*.

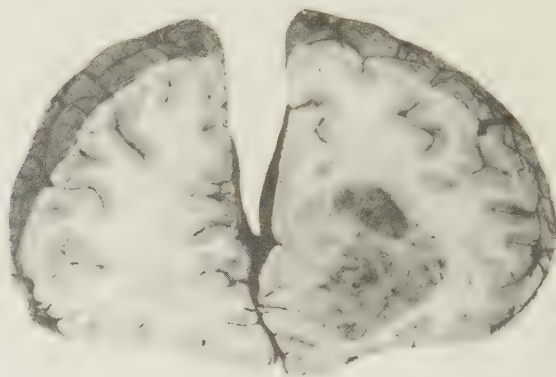


Figure 6 : R. Madeleine, 1920-1945 (III/36), soeur de la proposante. Glioblastome multiforme des noyaux de la base gauche.

Cas No 5 : Edgar R. (III/34), né le 21.3.1918, frère aîné de la proposante.

Est admis le 5.12.1960 (42 ans) dans le Service de chirurgie de l'Hôpital de Sierre en raison d'une hernie inguinale droite. Il se plaint depuis plusieurs mois d'une dyspepsie mal caractérisée, d'une fatigue intense et d'un amaigrissement important.

L'*examen clinique* montre un individu pâle et maigre. On ne palpe pas de masse abdominale suspecte. Hernie inguinale droite de la taille d'une noix, facilement réductible.

Examens de laboratoire : vitesse de sédimentation : 36 et 71 mm. Hémoglobine : 53%. Leucocytes : 12750/mm³ (NS 53,5/NNS 19,5/éosino 2,5/baso 0/lympho 13,5 et mono 11,0%). Réaction à la benzidine nettement positive dans les selles. Le lavement baryté montre un *néoplasme caecal* (figure 7). Le malade est opéré le 13.12.1960 par le docteur J. Burgener.

Protocole opératoire : tumeur du côlon ascendant de la taille d'un poing; une deuxième tumeur un peu moins volumineuse se trouve sur la partie droite du transverse. Hémicolectomie droite et anastomose latéro-latérale isopéristaltique.

Examen histologique (Institut de pathologie de l'Université de Berne, 1960/16527) : *Carcinome solide simple cylindrocellulaire du caecum et adénocarcinome cylindrocellulaire en partie gélatineux du côlon transverse*, ces deux tumeurs étant nettement distinctes histologiquement.

Les suites opératoires sont simples. Le malade est réhospitalisé en mars 1966 en raison de douleurs abdominales diffuses. Vitesse de sédimentation : 19 et 39 mm. Hémoglobine : 98%. Leucocytes : 5560/mm³ normalement répartis. Réaction à la

benzidine négative dans les selles. Un lavement baryté de contrôle ne montre aucune lésion organique.

Résumé : Edgar R. a subi à l'âge de 42 ans une hémicolectomie droite emportant un adénocarcinome du caecum et un adénocarcinome du transverse droit, distincts histologiquement, et il se porte au mieux plus de 15 ans après cette intervention.



Figure 7 : R. Edgar, 1918 (III/34), frère de la proposante. Lavement baryté montrant un néoplasme caecal (carcinome cylindro-cellulaire).

A cette branche appartient encore :

Alphonse R. (III/35), né le 6.10.1919, frère aîné de la proposante, chez lequel rien jusqu'à ce jour n'a laissé suspecter de tumeur.

BRANCHE A (Arbre généalogique, figure 2)

Cas No 6 : Alfred R. (II/1), 9.12.1878-11.7.1940, oncle paternel de la proposante.

D'après les renseignements fournis par son médecin traitant, le docteur L. de Preux, chirurgien à Sion, Alfred R. a subi au début 1939, à l'âge de 61 ans, une résection costale dans la région du mamelon droit pour tumeur maligne, suivie d'une douzaine de séances de radiothérapie. Il a été vu pour la dernière fois par son médecin en février 1940 avec une grosse enflure du visage, attribuée par ce praticien à une thrombose vasculaire d'origine tumorale, avant de décéder le 11.7.1940. Les documents histologiques n'ont pas été retrouvés. Il est permis de supposer que la tumeur primitive de l'os à laquelle il a succombé était un sarcome.

Résumé : Alfred R. est décédé à l'âge de 62 ans, plus d'un an après une exérèse costale pour une tumeur probablement sarcomateuse.

Cas No 7 : Angelin R. (III/2), 16.1.1907-2.3.1965, cousin germain de la proposante.

Antécédents : appendicectomie à l'âge de 33 ans.

Affection actuelle : Angelin R. souffre depuis plusieurs années d'épigastralgies tardives et de dyspepsie, lorsqu'il consulte son médecin en juin 1959 en raison d'un amaigrissement et d'inappétence. Il est anémique et la réaction à la benzidine est positive dans les selles. Le transit baryté ne montre aucune image suspecte. Un traitement banal le soulage temporairement puis, devant la persistance de l'anémie et la recrudescence des douleurs, un nouveau transit est fait en avril 1960 qui révèle cette fois une lacune sur le troisième duodénum. Il est opéré le 25.4.1960 par le docteur Naz (Genève).

Protocole opératoire : On découvre une anse grêle accolée au genu inferius. Après libération, la duodénotomie met à jour une tumeur du volume d'une petite prune, non sténosante, largement implantée sur une base indurée, cicatricielle, ombiliquée en son centre. On ne met pas en évidence de métastases. Résection en colerette et gastroentéro-anastomose.

Examen histologique (Professeur E. Rutishauser, Institut de pathologie, Genève) : *Ulcère duodénal cancérisé*. Les suites opératoires sont simples et le malade se porte bien jusqu'en mai 1964, où il est admis à l'Hôpital du Samaritain à Vevey en raison de lourdeurs épigastriques, de ballonnement, de constipation et d'amaigrissement.

L'examen clinique révèle une masse abdominale de la grosseur d'une châtaigne, ferme, située à la limite de l'épigastre et de l'hypochondre gauche, fixée aux plans profonds, mobile par rapport à la peau. Le foie n'est pas agrandi.

Les examens de laboratoire montrent une anémie avec hémoglobine à 65%. Erythrocytes : 3.740.000/mm³. Leucocytes : 4.500/mm³, normalement répartis. Vitesse de sédimentation : 7 et 18 mm. Réaction à la benzidine fortement positive dans les selles.

Evolution : le malade a quitté prématurément l'hôpital. Il ne semble plus guère avoir consulté de médecin jusqu'à son décès survenu le 2.3.1965.

Résumé : Angelin R. est décédé à l'âge de 58 ans d'une récidence d'un ulcère duodénal cancérisé, réséqué 5 années plus tôt.

Cas No 8 : Charles R. (III/3), 3.5.1909-16.6.1957, cousin germain de la proposante.

Antécédents personnels : appendicectomie à l'âge de 31 ans.

Affection actuelle : Charles R. souffre depuis l'âge de 42 ans de brûlures épigastriques survenant 3 à 4 heures après les repas, calmées par l'ingestion de boissons ou d'aliments. Il fait relativement bon ménage avec son affection jusqu'en octobre 1956 (47 ans) où ces douleurs s'accroissent. Sa famille lui fait alors remarquer qu'il est pâle; il souffre de faiblesse et de vertiges jusqu'au jour où une hématémèse le décide à consulter.

A l'entrée dans le Service de chirurgie de l'Hôpital de Sierre le 23.10.1956, *l'examen clinique* montre un individu pesant 87 kg pour une taille de 175 cm, dont les téguments sont très pâles; il n'y a ni adénopathie ni hépatomégalie.

Les examens de laboratoire révèlent une anémie hypochrome avec 48% d'hémoglobine, 2.600.000 érythrocytes et 4.920 leucocytes normalement répartis par mm³. Groupe sanguin 0, Rhésus négatif. Réaction à la benzidine fortement positive dans les selles. *Le transit baryté* montre une niche assez volumineuse de la portion verticale de la petite courbure gastrique avec un ménisque; l'irrégularité des bords de cette niche suggère une lésion maligne.

Des transfusions, l'apport de vitamine K et de fer font remonter l'hémoglobine à 88% le 8.11.1956. Le malade regagne son domicile pour passer les fêtes de fin d'année, puis est opéré le 14.1.1957 par le professeur Decker (Hôpital cantonal, Lausanne).

Protocole opératoire : Le péritoine, d'aspect normal, ne contient pas de liquide. On découvre sans difficulté un placard nacré, dur et bosselé, situé sur la partie haute de la petite courbure, grand comme une paume de main. On remarque une zone cicatricielle sur la séreuse, grande comme une pièce de cinq francs et recouverte de fins bourgeons blanchâtres. On palpe dans la profondeur, plus haut sur la petite courbure, plusieurs nodules fermes, probablement ganglionnaires. L'aspect macroscopique de la lésion ne laisse aucun doute sur sa nature maligne. Le chirurgien pratique

une résection de la partie supérieure de l'estomac et du bas de l'oesophage, en laissant en place la région antrale, et une anastomose oeso-jéjunale termino-latérale avec bouche de Braun transmésocolique.

Examen anatomique (Institut d'anatomie pathologique. Lausanne, 1957/313) : Estomac mesurant 9 cm le long de la petite courbure. A 3 cm de la tranche de section pylorique se trouve à cheval sur la petite courbure une tumeur ulcérée à paroi indurée et à bords surélevés mesurant 4,5 sur 4 cm. *Au microscope*, la tumeur est constituée par des tubes glandulaires en général petits et par quelques cordons épithéliaux cylindriques. Ces éléments néoplasiques sont cubiques et possèdent de gros noyaux polymorphes foncés, parfois en mitose. L'infiltration carcinomateuse s'étend en profondeur jusqu'au tissu adipeux voisin. Pas de ganglion visible.

Diagnostic : Epithélioma glanduliforme.

L'évolution est marquée au 16ème jour par de petites hématémèses. La reprise de l'alimentation per os s'avère si difficile, en raison de régurgitations, qu'un transit et une oesophagoscopie sont bientôt faits, qui révèlent une sténose à 27 cm de la bouche oesophagienne rétrécissant des 2/3 la lumière sous forme d'une cicatrice. Le malade quitte l'hôpital le 7.3.1957. Il est réadmis dans le Service de chirurgie un mois plus tard, l'alimentation solide s'avérant impossible; il se plaint d'un important ptyalisme. Bientôt s'installe un iléus mécanique nécessitant une intervention d'urgence le 13.4. On découvre alors dans la région ombilicale une grosse masse carcinomateuse fortement adhérente au péritoine pariétal, ainsi que de nombreuses métastases sur les anses intestinales (par ailleurs très dilatées) et sur le mésentère. La biopsie de cette masse confirme le diagnostic d'épithélioma glandulaire. Une anastomose iléo-iléale latéro-latérale palliative n'empêche plus une baisse rapide de l'état général amenant à l'exitus le 16.6.1957.

L'autopsie (Institut d'anatomie pathologique, Lausanne, 1957/453) montre un envahissement tumoral de la séreuse du grêle, de la séreuse et de la musculaire du côlon, ainsi que de toute la région pancréatique. Nombreuses métastases péritonéales et mésentériques. Il n'y a pas de métastases hépatiques. L'examen de la muqueuse colique démontre l'absence de toute formation polypeuse. L'iléus est expliqué par l'existence de nombreuses adhérences péritonéales.

Résumé : Charles R. subit à l'âge de 48 ans une résection oesogastrique selon Sweet pour un *adénocarcinome de la petite courbure gastrique*. Une sténose cicatricielle du bas oesophage, ainsi que des métastases péritonéales, mésentériques et pancréatiques amènent le décès 5 mois plus tard.

Cas No 9 : René R. (III/5), 10.12.1916-19.9.1943, cousin germain de la proposante.

Antécédents personnels : Pneumonie dans la prime enfance; ablation à l'âge de 20 ans de deux souris articulaires dans le genou gauche, consécutives à un ancien traumatisme.

Affection actuelle : Le 22.8.1941 (25 ans), lors de son travail de nuit en usine, René R. vomit brusquement, sans nausées. Le même phénomène se reproduit le lendemain. Le 24.8, après une course de montagne dont il a pourtant l'habitude, il se trouve extrêmement fatigué. Le 26.8 il est obligé de garder le lit en raison de violentes céphalées occipitales gauches irradiant vers l'oreille, accompagnées d'un enraidissement de la nuque. Il vomit à plusieurs reprises, sans effort. Son médecin pense à une méningite malgré l'absence de fièvre et lui prescrit un sulfamidé. Les vomissements cessent, mais les céphalées persistent, devenant même pulsatiles. Au début de septembre, sa vue devient trouble, puis une diplopie nette s'installe. Son état reste stationnaire jusqu'au début d'octobre où il est admis à l'Hôpital de Sierre (dossier clinique détruit). Deux ponctions lombaires sont alors faites, qui montrent une augmentation de pression du liquide céphalo-rachidien. Les céphalées pulsatives s'intensifient, empêchant le malade de dormir, et les vomissements en jet reprennent, de sorte qu'il est transféré le 17.10.1941 à la Clinique chirurgicale universitaire de Lausanne.

L'examen clinique d'entrée montre un jeune homme efflanqué (ni le poids ni la taille ne figurent dans le dossier) et somnolent, afebrile. La tête est inclinée sur le côté droit. Les systèmes circulatoire, respiratoire, digestif et urogénital sont sans particularité. Nerfs crâniens : pupilles égales, réagissant aux deux modes. Parésie des droits externes. Pas de parésie faciale nette. Vomissements en jet au cours de l'examen. *Fond d'oeil* : stase papillaire avec oedème, hémorragies et cicatrices d'hémorragies. Proéminence de 4 dioptries des deux côtés. Pas de restriction du champ visuel, pas de scotomes. Diplopie subjective dans les regards extrêmes. Hémiparésie gauche avec hypotonie et hyporéflexie. Pas de mouvements involontaires. A gauche, dysmétrie et hypermétrie, adiadococinésie. Démarche ébrieuse avec élargissement de la base de sustentation. Cutanés plantaires en flexion. *Les examens de laboratoire* ne figurent pas dans le dossier. La situation se péjorant rapidement, le malade est opéré le 18.10.1941 par les professeurs Rossier et Decker.

Protocole opératoire : La ventriculographie montre des cornes frontales en ordre. Corne occipitale gauche et partie postérieure du II^{ème} ventricule déplacées à gauche. Partie postérieure du ventricule droit et ampoule abaissées et écartées en dehors. Interruption du ventricule droit dans la région pariétale postérieure. Intégrité apparente du ventricule droit en avant. On conclut à une tumeur pariétale située sur la ligne médiane et assez haut. On taille un très grand lambeau allant en avant jusqu'à la région motrice, en arrière jusqu'à la région occipitale. Sur la dure-mère, rien de spécial à part une coloration jaunâtre par transparence. Les ponctions dans la partie inférieure du champ font sentir une consistance molle alors que, plus près de la ligne médiane, on tombe sur une résistance ferme. On incise le cortex dans la région du pli courbe et, à 3 cm de profondeur, on trouve une région d'oedème et d'hémorragie

ancienne. On corrige alors la direction et l'on se dirige sur la ligne médiane vers le bord inférieur de la faux. On trouve alors une tumeur de la taille d'une reine-claude, à la surface lisse, de couleur gris-rosé, de consistance ferme et à limites nettes. On énuclée la tumeur. Elle n'a pratiquement pas de connexions vasculaires à part une très petite artère près du bord libre de la faux. La tumeur donne l'impression d'une métastase. Malade tout à fait conscient pendant et après l'opération.

Examen anatomique (Institut d'anatomie pathologique, Lausanne, 1941/3137) : tumeur comme un oeuf de pigeon, homogène à la coupe, constituée de cellules de forme très variable. Les unes sont allongées, étroites, disposées en faisceaux parfois tourbillonnants. Les autres sont polyédriques, petites ou grandes, à protoplasme clair. Les monstruosité cellulaires sont fréquentes, ainsi que les mitoses, d'ailleurs souvent atypiques.

Diagnostic : Tumeur maligne. Il peut s'agir d'un neurinome malin comme aussi d'une métastase d'une tumeur d'origine indéterminée.

Les suites opératoires sont relativement simples : l'hémiplégie gauche régresse, de même que la stase papillaire. Un transit baryté ne montre qu'une très forte ptose gastrique sans lésion organique. Il semble que l'on n'ait fait alors ni urographie ni lavement baryté à la recherche d'une tumeur primitive. Le malade regagne son domicile le 26.11.1941 en bon état général : les céphalées ont disparu ; il persiste une très discrète parésie du membre supérieur gauche, ainsi qu'une légère déviation à droite à la marche aveugle.

Le 13.12.1941, après l'ingestion d'alcool, le malade fait une *crise de type Bravais-Jackson* avec mouvements involontaires des doigts de la main gauche, sensation de raideur de l'hémiface gauche bientôt suivie d'une perte de connaissance. Le 18.12 il ressent à nouveau un brusque engourdissement de la moitié gauche de la bouche et de la langue, ainsi que de l'index gauche, disparaissant après quelques minutes. Le 26.12 réapparaissent la diplopie et une certaine raideur de la nuque motivant une nouvelle admission à la Clinique chirurgicale.

L'examen clinique est superposable à celui du précédent séjour. Système nerveux : parésie flasque des membres gauches. Fond d'oeil : stase papillaire de 2 dioptries à droite, 3 à gauche.

Examens de laboratoire : Hémoglobine : 94%. Leucocytes : 2800 par mm³. *Ponction lombaire* : Liquide eau-de-roche montant à une pression de 50 cm d'eau avec une épreuve de Queckenstedt positive des deux côtés. Cytologie : 4 leucocytes et 2 érythrocytes par mm³, réactions de Nonne et Pandy négatives.

Les radiographies du crâne ne montrent rien de particulier hormis une disjonction des sutures signant l'hypertension intracrânienne. La *ventriculographie* montre la même image qu'avant la première opération, à savoir une masse pariétale médiane assez postérieure. Le malade est réopéré par le professeur Rossier le 7.1.1942.

Protocole opératoire : On trouve en surface, à l'angle postéro-supérieur, un nodule tumoral qui s'énuclée sans peine. On excise la cicatrice corticale sous-jacente et l'on trouve exactement dans la même situation et à la même profondeur, dans les mêmes rapports avec la faux du cerveau, une tumeur nodulaire de 25 g (énucléation).

Examen anatomique (Institut d'anatomie pathologique, Lausanne, 1942/26) : plusieurs fragments de tissu cérébral avec des plages tumorales. Celles-ci sont faites de cellules extrêmement polymorphes, très souvent gigantesques, avec de nombreux noyaux monstrueux. Sur certains fragments, elles ont une disposition épithéliale assez nette en plages séparées par des travées fibreuses et des vaisseaux. A d'autres endroits, les relations entre les cellules sont moins nettes et le caractère devient un peu sarcomateux. Ces formations tumorales sont infiltrées de sang et montrent ici ou là une tendance à la nécrose. Autour de quelques plages tumorales, on note la formation d'un tissu conjonctivo-vasculaire disposé en coque.

Diagnostic : Métastase très probable d'une tumeur extra-cérébrale dont l'origine ne peut être précisée.

Les suites opératoires immédiates sont simples et le malade regagne son domicile le 27.1.1942. Lorsqu'il est revu un mois plus tard à la consultation de neurochirurgie, le médecin note qu'il est maigre et pâle, mais qu'il ne se plaint d'aucun trouble. Il persiste une légère parésie du membre supérieur gauche. Le malade recommence à travailler à l'usine à temps partiel jusqu'au 4.6.1942, où il fait une perte de connaissance précédée d'une sensation de frémissement dans la main gauche. Deux nouvelles pertes de connaissance le font à nouveau hospitaliser à la Clinique chirurgicale le 1.7.1942.

L'examen clinique montre un état général médiocre, des troubles mnésiques, un syndrome cérébelleux et une parésie du membre supérieur gauche. Le fond d'oeil révèle une stase papillaire de 4 dioptries des deux côtés. La ponction lombaire montre un liquide hypertendu à 50 cm d'eau.

Entre le 4 et le 13.7 sont faites cinq séances de radiothérapie, soit 800 rad appliqués en 3 champs sur le lobe pariétal droit. Le malade regagne son domicile le 23.7.1942, où il décède le 19.9.1943 après avoir refusé toute nouvelle hospitalisation. Il n'a pas été possible de faire une autopsie.

Résumé : René R. est décédé en 1943 à l'âge de 26 ans après deux interventions pour une *tumeur cérébrale probablement métastatique*, dont l'origine exacte n'a pas pu être déterminée.

Naissent encore de la branche A quatre autres rameaux représentés par :

- 1) *Tancrède R. (III/1)*, né le 19.2.1902, cousin germain de la proposante, décédé le 19.11.1921 à l'âge de 19 ans de dysenterie (acte de décès).
- 2) *René-Alphonse R. (III/4)*, né le 11.12. 1912, cousin germain de la proposante, décédé le 10.4.1914 à l'âge de 16 mois d'une broncho-pneumonie (acte de décès).
- 3) *Clorinde Th. (III/6)*, née R. le 12.2.1921, cousine germaine de la proposante.

Anamnèse : Quatre grossesses et accouchements normaux entre 1946 et 1952. Lithiase rénale, appendicectomie et cure de hernie ombilicale en 1953. Grossesse extra-utérine en 1963. Hernie hiatale découverte en 1966. Au mois de décembre 1973, apprenant que sa cousine Elda (III/37) vient d'être opérée d'une tumeur,

Madame Th. prend peur et consulte son médecin qui fait un bilan complet, y compris un lavement baryté, permettant d'exclure un processus malin. Un nouveau lavement baryté fait en mars 1974 à l'occasion d'une crise douloureuse de l'hypochondre gauche ne montre ni sténose ni lacune. Elle est admise dans le Service de chirurgie de l'Hôpital de Sierre le 20.6.1975 et subit le 25.6 une cholécystectomie pour cholécystite chronique sur lithiase vésiculaire. Les suites opératoires sont simples et depuis lors Madame Th. se porte bien.

- 4) *Tancrède-Alfred R. (III/7)*, né le 19.2.1923, cousin germain de la proposante, décédé le 11.4.1943 à l'âge de 20 ans des suites d'un accident de moto.

BRANCHE B (Arbre généalogique, figure 1)

Auguste R. (II/3), né le 24.6.1881, oncle paternel de la proposante, décédé le 1.4.1959 à l'âge de 77 ans d'une broncho-pneumonie. D'après son médecin traitant, rien ne laissait suspecter l'existence d'une tumeur. Remarquons cependant qu'il n'a pas été autopsié et que, de ce fait, les informations que nous possédons à son sujet restent incomplètes.

Cas No 10 : Pierre R. (III/10), 12.11.1909-19.6.1971, cousin germain de la proposante.

Est hospitalisé d'urgence à la Clinique Sainte-Claire, à Sierre, le 31.1.1965 pour un abdomen aigu.

Examens de laboratoire : Hémoglobine : 16 g pour 100 ml. Leucocytes : 13.900/100 ml avec neutrophilie (95,5%) et lymphocytopenie (1,0%). Bilirubine et cholestérol normaux. Groupe sanguin : 0, Rhésus positif. *Le transit baryté* montre une niche à la partie supérieure de l'angle de la petite courbure. La partie sus-jacente de la portion verticale de la petite courbure présente des irrégularités sur 5 à 6 cm. Le malade est opéré le 25.2 par le docteur E. Boedtker.

Protocole opératoire : adhérences de l'antré au petit épiploon, au foie et à l'arrière-cavité jusqu'au pancréas. Gastrectomie des 3/4 selon Billroth II et anastomose de Braun. Les ganglions lymphatiques de la petite courbure légèrement agrandis sont prélevés. Le foie et les organes avoisinants semblent macroscopiquement indemnes.

Examen anatomo-pathologique (Institut d'histopathologie de l'Université de Zurich, 1965/2094) : pièce de résection gastrique avec deux ulcérations respectivement de 7 et 5 mm de diamètre sur la petite courbure, vers lesquelles convergent les plis muqueux. A la coupe on voit que la musculature en regard de ces ulcérations est rétractée. On trouve un ganglion lymphatique de 8 mm de diamètre, de consistance élastique dans le tissu adipeux voisin.

Diagnostic histologique : *Carcinome colloïde de l'estomac*. Le ganglion est épargné par le processus malin.

Les suites opératoires sont simples; le malade reprend du poids. Il est opéré en avril 1965 d'une hernie inguinale droite. Il ne consulte plus guère jusqu'en janvier 1971 où se déclare un méléna. L'hémoglobine tombe à 56%; cependant l'examen attentif du tube digestif (transit baryté, gastroscopie) ne permet pas de déceler avec certitude de récidence du processus malin. Après un traitement symptomatique et quelques transfusions, le malade est en état de regagner son domicile. Il sera réhospitalisé le 1.6.1971. Le transit baryté révèle alors que l'estomac est fortement refoulé vers l'extérieur par des masses très vraisemblablement métastatiques. Il quitte néanmoins la clinique le 5.6 et décède à son domicile le 19.6.1971.

Résumé : Pierre R. subit à l'âge de 56 ans une résection gastrique pour un *adénocarcinome colloïde de la petite courbure*, dont les métastases amèneront son décès 6 ans plus tard, à l'âge de 62 ans.

Cas No 11 : Marcelle R. (III/11), née R. le 4.2.1908, cousine germaine de la proposante.

Antécédents personnels : deux grossesses et accouchements normaux (1941 et 1949).

Affection actuelle : En octobre 1965, âgée de 57 ans, Madame R. consulte le docteur Boedtke (Sierre) en raison d'une plaie de la cuisse droite qui tarde à se refermer.

Intervention : Le chirurgien excise un lambeau cutané fusiforme de 20 cm de longueur sur 9 de largeur centré par un ulcère de 2 cm de diamètre. La peau entourant cet ulcère est indurée sur une largeur de 3 cm environ. A la coupe, il s'agit d'un tissu gris-blanc dur s'infiltrant jusque dans le tissu cellulaire sous-cutané, qui est réséqué jusqu'à une profondeur de 3 cm.

Examen histologique : Tissu tumoral constitué de faisceaux de cellules fusiformes avec quelques fibrilles collagènes. Ces cellules sont polymorphes. On trouve des cellules géantes et de nombreuses mitoses anormales. Le tissu tumoral descend en profondeur jusqu'au tissu cellulaire sous-cutané, dont il est séparé par des infiltrats lymphocytaires denses. De grandes plages tumorales sont hyalinisées. En surface, l'épiderme est très aminci, par place ulcéré et recouvert de fibrine et de leucocytes.

Diagnostic : *Fibrosarcome de la peau.*

Evolution : Depuis cette intervention, la malade se porte bien et rien ne laisse suspecter une récidence ou des métastases.

Résumé : Marcelle R. a subi à l'âge de 57 ans une intervention chirurgicale emportant un fibrosarcome cutané de la cuisse droite n'ayant, après plus de dix ans, ni récidivé ni fait de métastases.

Cas No 12 : Roberte M. (III/17), née R., 10.2.1922-21.11.1968, cousine germaine de la proposante.

Antécédents : Laparotomie pour pyosalpinx et appendicectomie en 1948 (26 ans). Mariée en 1949 : stérilité primaire.

Affection actuelle : Au début du mois d'octobre 1966 (44 ans), Roberte M. constate une augmentation de volume de son abdomen sans douleurs ni troubles digestifs ou génitaux et consulte son gynécologue, qui la fait admettre dans son service à l'Hôpital de Sierre le 16.10.

Examen clinique : Femme de 44 ans en médiocre état général, pesant 56 kg pour une taille de 163 cm, au teint pâle et aux yeux cernés. Pas d'adénopathie. Systèmes cardio-vasculaire et respiratoire en ordre. Abdomen globuleux avec matité déclive et signe du flot. Foie et rate non palpables. Examen gynécologique : utérus petit, médian, antéfléchi. Région annexielle gauche sans particularité. A droite, masse dure et irrégulière de la taille d'un poing.

Examens de laboratoire : Vitesse de sédimentation : 9 et 25 mm. Hémoglobine : 87%. Erythrocytes : 4.600.000/mm³. Groupe sanguin : AB, Rhésus positif. Leucocytes : 8280/mm³ dont 8% d'éosinophiles. Urée, glycémie, bilirubine, transaminases, phosphatase alcaline et prothrombine normales. Protéines totales : 5,78 g^o/ml. Sédiment et bactériologie urinaires normaux. On ponctionne le 18.10 2300 cc d'un liquide d'ascite jaune, légèrement trouble.

Examen cytologique : Nombreux petits amas de cellules épithéliales malignes.

La malade est alors transférée le 22.10 à la Clinique universitaire de gynécologie de Lausanne. *L'examen clinique* est en tous points semblable à celui fait à Sierre, l'ascite s'étant rapidement reformée. *Les examens de laboratoire* montrent une leucocytose à 12800/mm³ et une hypoprotidémie à 4,7 g^o/ml. *Radiographie du thorax :* pas de foyer pleuro-parenchymateux. Thorax osseux intact. *Urographie intra-veineuse :* les contours des reins et la morphologie des systèmes pyélo-caliciels sont normaux. Pas d'obstacle à l'écoulement. La vessie subit une empreinte sur son fond, probablement d'origine gynécologique. Il existe une masse abdominale inférieure en projection du petit bassin. *Lavement baryté :* pas de sténose ni de lacune. Aucune altération du relief muqueux.

Roberte M. est opérée le 1.11.1966 par le professeur Merz.

Protocole opératoire : Epaississement du péritoine avec de multiples nodules d'un diamètre de 0,5 à 3 mm. On aspire environ deux litres d'ascite. Epiploon complètement parsemé de métastases, dont le volume varie entre une tête d'épingle et une cerise; par endroits, il s'agit d'une infiltration diffuse. Métastases ganglionnaires iliaques communes et para-aortiques, surtout à droite, sur une distance de 10 à 15 cm. On palpe des nodules hépatiques nettement plus nombreux dans le lobe droit, dont le volume varie d'une tête d'épingle à un petit pois. Utérus hyperémié peu mobile avec de multiples petits nodules carcinomateux. L'annexe droite est fixée, mais on ne palpe pas de masse suspecte. Annexe gauche constituée d'une masse polyglobulaire friable du volume d'une petite mandarine, fixée à la paroi latérale. Prélèvement d'un nodule carcinomateux sur le fond utérin. Prélèvement d'un petit fragment de péritoine pariétal.

Cystoscopie : pas de métastase visible.

Examen histologique (Institut d'anatomie pathologique, Lausanne, No 14625/66) : Fragment de tissu fibreux richement vascularisé, envahi par des cellules tumorales très irrégulières, parfois polynucléées, à noyaux polymorphes formant des massifs solides; par endroits. ébauche de formation papillaire. Fragment de péritoine envahi par du tissu tumoral formant des massifs solides et de nombreuses formations papillaires.

Diagnostic : *Carcinome trabéculaire et papillaire de l'ovaire avec carcinose péritonéale.*

Les suites opératoires immédiates sont simples. La malade suit un traitement cytostatique, puis reçoit une radiothérapie conventionnelle avant d'être réopérée par le professeur Merz le 18.1.1967.

Protocole opératoire : Aucune trace de la tumeur sur les péritoines pariétal et viscéral, qui sont cependant un peu épaissis. Foie tout à fait lisse, sans adhérence, de consistance moyenne. L'épiploon est un petit peu cartonné, mais ne présente aucun des nodules observés précédemment. Utérus de volume normal, fixé dans le Douglas. Ovaire gauche à peine agrandi, scléreux, blanchâtre, sans masse tumorale visible. Ovaire droit petit, blanc, ferme sans masse tumorale visible. Status après salpingectomie partielle. Hystérectomie totale et annexectomie bilatérale.

Examen anatomique : Myome intramural. Persistance de petits cordons tumoraux dans le cortex des ovaires. Persistance d'éléments tumoraux en cordons et petites plages dans l'épiploon.

Les suites opératoires sont simples et la malade regagne bientôt son domicile où elle suit un traitement d'Endoxan. Elle se porte bien, mis à part des épisodes grippaux et une fracture malléolaire externe droite ayant évolué favorablement, jusqu'en mai 1968, où un malaise général et une augmentation soudaine du volume de son abdomen la ramènent à la Clinique d'obstétrique et de gynécologie de Lausanne.

L'examen clinique montre principalement une ascite importante; on ne palpe pas de masse abdominale pathologique. Les examens de laboratoire mettent bientôt en évidence une leucopénie (jusqu'à 400 leucocytes/mm³) avec agranulocytose et thrombopénie (jusqu'à 20.000 plaquettes/mm³) par atteinte médullaire médicamenteuse. Si la radiographie du thorax et le transit baryté sont normaux, le *lavement baryté* révèle une spasticité de la jonction rectosigmoïdienne laissant suspecter un envahissement tumoral de la paroi. On découvre d'autre part des zones lacunaires du foie droit à la scintigraphie. Grâce à un traitement palliatif approprié, la malade peut quitter la clinique à la mi-juillet. Elle y sera à nouveau admise à fin octobre en raison d'une ascite et d'un début d'iléus. Le *lavement baryté* démontre alors une sténose organique à la jonction entre le côlon descendant et le sigmoïde, nécessitant la confection d'un *anus praeter* sur le transverse. La malade décède le 21.11.1968, 4 jours après cette dernière intervention.

Résumé : Roberte M. est décédée à l'âge de 46 ans, presque deux ans après hystérectomie et annexectomie bilatérale pour un *carcinome papillaire et trabéculaire de l'ovaire* avec métastases péritonéales, épiploïques et hépatiques.

De la branche B naissent encore les rameaux suivants :

- 1) *Irène P. (III/8)*, née R. le 3.12.1901, cousine germaine de la proposante. N'a jusqu'au moment de cette étude jamais présenté de troubles importants. Elle a mis au monde entre 1923 et 1944 onze enfants, dont deux sont décédés en très bas âge, un troisième à l'âge de 20 ans dans un accident de circulation. L'une de ses filles, *Marcelle P. (IV/5)*, née en 1929, est décédée en 1954 à l'âge de 25 ans à l'Hôpital de Sierre d'une *tumeur maligne* dont la nature n'a pu être déterminée à ce jour, les documents médicaux la concernant ayant disparu des archives de l'hôpital. Une autre de ses filles *Marie-Thérèse H. (IV/4)*, née en 1944, a fait à l'âge de 22 ans une hépatite cholestatique grave. Ses six autres enfants, âgés actuellement de 33 à 52 ans, sont en bonne santé.
- 2) *Marcel-Fabien R. (III/9)*, né le 1.8.1903, cousin germain de la proposante. Est décédé à l'âge de 3 ans de brûlures étendues (acte de décès).
- 3) *Georgette G. (III/12)*, née R. le 3.8.1910, cousine germaine de la proposante. N'a jusqu'à ce jour présenté aucun trouble permettant de suspecter une tumeur.
- 4) *Germaine R. (III/13)*, née en 1912, cousine germaine de la proposante, décédée à l'âge de 4 ans d'une méningite (acte de décès).
- 5) *Joséphine R. (III/14)*, née le 12.6.1915, cousine germaine de la proposante, décédée après quelques minutes d'une insuffisance respiratoire.
- 6) *Germaine-Lucienne R. (III/15)*, née le 20.2.1917, cousine germaine de la proposante, décédée à l'âge de 18 mois durant l'épidémie de grippe.
- 7) *Gaudelive M. (III/16)*, née R. le 21.9.1919, cousine germaine de la proposante. N'a jusqu'à ce jour présenté aucun trouble suspect de néoplasie.

BRANCHE C (Arbre généalogique, figure 2)

Cas No 13 : Abel-Alexandre R. (II/5), 11.2.1884-12.2.1932, oncle paternel de la proposante.

Il a, d'après la tradition familiale (en particulier son épouse Ernestine, II/6), subi en 1932 à l'âge de 58 ans, dans une clinique bernoise, une résection intestinale pour cancer. Bien qu'aucun document n'ait pu être retrouvé, le chirurgien étant décédé, le diagnostic de cancer colique nous paraît quasi certain, puisqu'il a entraîné une intervention chirurgicale des suites de laquelle il est décédé le 12.12.1932.

Résumé : Abel-Alexandre R. est décédé à l'âge de 58 ans peu après l'exérèse d'un *cancer colique*.

- 1) *Annie G. (III/18)*, née R. le 20.10.1907, cousine germaine de la proposante. N'a jusqu'à ce jour présenté aucun trouble pouvant faire suspecter l'existence d'une tumeur.
- 2) *Cécile R. (III/19)*, née R. le 19.11.1911, cousine germaine de la proposante. N'a jusqu'à ce jour présenté aucun trouble pouvant faire suspecter l'existence d'une tumeur.

BRANCHE D (Arbre généalogique, figure 2)

Cas No 14 : Séraphin R. (II/7), 20.4.1886-22.10.1941, oncle paternel de la proposante.

Il a, d'après la tradition familiale (en particulier son fils Tancrede, III/25), subi à l'âge de 55 ans une intervention chirurgicale pour un *cancer intestinal* dont il est décédé peu après (22.10.1941). Le chirurgien qui l'a opéré étant depuis lors lui-même disparu, et ses archives ayant été détruites, aucun document n'a pu être retrouvé. Le diagnostic de tumeur colique ne nous paraît cependant guère faire de doute.

Cas No 15 : Yolande P. (III/20), née R., 31.1.1912-25.1.1953, cousine germaine de la proposante.

Antécédents personnels : Ictère à l'âge de 7 ans. Quatre grossesses et quatre accouchements normaux entre 1939 et 1944.

Affection actuelle : Au mois de décembre 1950 (38 ans), Yolande P. se plaint de douleurs abdominales diffuses accompagnées de diarrhées puis de faux besoins. Depuis janvier 1951 persistent des douleurs à type de colique dans la fosse iliaque droite. En se palpant, la malade croit sentir une masse. Un lavement baryté montre une lacune sur le transverse. Elle est admise le 14.3.1951 dans le Service universitaire de chirurgie de Lausanne.

Examen clinique : Femme de 38 ans en bon état général. Pas d'adénopathie. Cœur et poumons sans particularité. Abdomen un peu ballonné avec, dans la fosse iliaque gauche, une masse de la taille d'une mandarine, mobile, douloureuse. Toucher rectal : utérus dextroposé. Muqueuse rectale souple. Douglas libre.

Examens de laboratoire : vitesse de sédimentation : 1 et 2 mm. Hémoglobine : 80%. Erythrocytes : 4.060.000/mm³. Leucocytes : 6500/mm³. Groupe sanguin : 0, Rhésus négatif. *Radiographie du thorax* : silhouette cardiaque et plagues pulmonaires sans particularité. La malade est opérée le 21.3.1951 par le professeur Decker.

Protocole opératoire : On tombe sur une masse dure recouverte par le grand épiploon, de la grosseur d'une orange, située un peu en aval du côlon transverse; cette masse est adhérente à une anse sigmoïdienne, dont on la clive aisément. Hémicolec-tomie droite ne laissant que le tiers distal du transverse. Anastomose iléo-transverse iso-péristaltique.

Examen de la pièce (Institut d'anatomie pathologique, Lausanne, 1951/2029) : fragment de côlon mesurant 30 cm. A l'une de ses extrémités se trouve une tumeur bourgeonnante blanchâtre et friable de la taille d'une mandarine.

Diagnostic histologique : *Epithélioma glanduliforme avec métastase ganglionnaire.*

Les suites opératoires sont simples et la malade quitte l'hôpital le 19.4.1951. Elle se porte bien jusqu'au mois de septembre 1952 où elle ressent alors de violentes douleurs de l'hypochondre droit irradiant dans le dos. Son état général est satisfaisant et ses selles sont normales. Un transit et un lavement barytés permettent de conclure à un rétrécissement de l'iléon subterminal par une masse située dans le mésentère, qui refoule vers la ligne médiane la portion prépylorique de la grande courbure et de la face postérieure de l'estomac, vers la droite la 2ème et la 3ème portion du duodénum. La malade est admise le 1.10.1952 dans le Service universitaire de chirurgie de Lausanne où le professeur Decker découvre, au cours d'une nouvelle laparotomie, une masse de la taille d'un gros pamplemousse occupant toute la racine du mésentère, en particulier la région des vaisseaux pancréatico-duodénaux, excluant toute possibilité d'exérèse. *Les suites opératoires* sont marquées par des douleurs épigastriques et du flanc droit irradiant dans la région paravertébrale droite, des nausées et une constipation rebelles. Le décès survient le 25.1.1953.

Résumé : Yolande P. a subi à l'âge de 49 ans une hémicolectomie pour *adénocarcinome du transverse droit*, dont les métastases la font décéder moins de deux ans plus tard, à l'âge de 51 ans.

Cas No 16 : Yvan R. (III/21), 19.12.1913-23.3.1951, cousin germain de la proposante.

Le dossier clinique du Service de chirurgie de l'Hôpital de Sierre, où ce malade a été admis au mois de mars 1951 en raison d'un iléus, a été détruit. Le registre des opérations effectuées à l'hôpital (volume 1946-1952) mentionne le 17.3.1951 au sujet de ce malade : *cancer du caecum*. Anastomose iléo-transverse post-exploratoire. Le décès est survenu moins d'une semaine plus tard, le 23.3.1951. Il n'y a eu ni biopsie peropératoire ni autopsie.

Résumé : Yvan R. a subi, à l'âge de 37 ans, une intervention palliative sous forme d'une iléo-transversostomie pour un cancer du caecum inextirpable, dont il est décédé une semaine plus tard.

Cas No 17 : Tancrede R. (III/25), né le 11.6.1922, cousin germain de la proposante.

A été opéré à l'âge de 32 ans d'un abcès appendiculaire. La même année, soit en 1954, le docteur Francioli (Lausanne) pratique une colectomie segmentaire pour un *adénocarcinome du côlon transverse*. En 1966, à l'âge de 44 ans, le docteur Francioli complète l'hémicolectomie droite en raison d'un *adénocarcinome du côlon ascendant*. Le 8.3.1973, à l'âge de 50 ans, ce malade est réopéré par le professeur J. Pettavel (Lausanne), qui découvre une tumeur presque circonférentielle, située 5

cm à gauche de l'anastomose iléo-transverse. Il n'y a pas de métastase ganglionnaire, hépatique ou péritonéale visible. Le chirurgien pratique une colectomie gauche avec anastomose iléo-rectale. Il excise encore, avant de faire l'anastomose, un petit polype voisin de la tranche de section rectale.

Examen anatomo-pathologique (Institut d'anatomie pathologique, Lausanne, 4487/73) : masse tumorale ovalaire de 6,5 cm de diamètre s'étendant sur tout le calibre du côlon et sténosant la lumière. La surface est lobulée, irrégulière, brun clair à brun foncé. A la coupe cette tumeur est homogène, d'aspect rose clair, envahissant la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculaire dans sa partie superficielle, semblant épargner la séreuse. Dans le tissu adipeux voisin se trouvent 11 nodules de 4 à 7 mm de diamètre dont la surface est homogène, rose clair. *Examen histologique* : *adénocarcinome colique* avec métastase ganglionnaire. *Second prélèvement* : nodule de 1,5 x 0,5 cm dont la surface est irrégulière, rose clair et homogène à la coupe. *Examen histologique* : *polype adénomateux avec adénocarcinome débutant ulcéré*.

Résumé : Tancrede R. a subi, à l'âge de 32 ans, une colectomie segmentaire pour un adénocarcinome du transverse droit, puis à l'âge de 44 ans une colectomie droite pour adénocarcinome de l'ascendant, enfin à l'âge de 50 ans une colectomie gauche emportant un adénocarcinome du transverse gauche et un polype rectal avec adénocarcinome au début. Il survit actuellement en dépit de toutes ces péripéties.

Cas No 18 : Patricia R. (IV/14), née le 27.8.1949, fille du précédent et nièce de la proposante, laborantine médicale.

Lors d'un contrôle de routine de son hémoglobine, la malade découvre en septembre 1970 un taux abaissé à 60%. Elle commence à s'observer et remarque que ses selles contiennent du sang rouge et noir. A la fin décembre, elle se plaint de douleurs dans la fosse iliaque droite. Le professeur Pettavel l'opère le 14.1.1971 (21 ans), découvre une tumeur du bas fond caecal et pratique une colectomie sub-totale jusqu'au milieu du sigmoïde avec anastomose iléo-sigmoïdienne.

Examen anatomique (Institut d'anatomie pathologique, Lausanne, 704/71) : pièce de résection colique avec une tumeur de 3 cm de diamètre sur le caecum accompagnée à deux cm d'une formation polypeuse de 2 x 1 x 0,7 cm et d'un nodule surélevé de 0,6 cm de diamètre situé 10 cm après l'angle hépatique. Diagnostic : *adénocarcinome du caecum, deux polypes adénomateux*.

Evolution : Depuis l'intervention, cette malade ne se plaint que d'une tendance à la constipation; les différents contrôles n'ont jusqu'à ce jour rien révélé de suspect.

Résumé : Patricia R. a subi, à l'âge de 21 ans, une colectomie subtotalé pour un adénocarcinome caecal accompagné d'un polype caecal et d'un polype du côlon descendant, tous deux bénins.

Cas No 19 : Aloïs R. (III/27), 26.2.1926-20.8.1961, cousin germain de la proposante.

Antécédents personnels : Appendicectomie en 1942 (16 ans). Pleurésie en 1949 (23 ans).

Affection actuelle : Au mois de mai 1956 (30 ans), Aloïs R. sent une lourdeur dans la fosse iliaque droite. Il est constipé, ses selles sont de petit calibre mais ne contiennent pas de sang. Il a fréquemment de faux besoins. Son appétit, de même que son état général restent excellents. Il consulte son médecin qui trouve une réaction à la benzidine fortement positive dans les selles. Un lavement baryté fait le 5.7.1956 (Dr Lathion) montre un rétrécissement permanent à la partie proximale du sigmoïde, avec disparition du relief muqueux après insufflation, faisant fortement suspecter une néoplasie. Un lavement baryté de contrôle fait le 24.8.1956 montre toujours au même endroit un rétrécissement "au calibre d'un crayon courant" avec une rigidité des parois qui impose le diagnostic de *néoplasme sigmoïdien*. Aloïs R. est admis le 27.8.1956 dans le Service universitaire de chirurgie de Lausanne.

L'examen clinique montre un individu de 30 ans en bon état général, pesant 62 kg (la taille ne figure pas dans le dossier). Pas d'adénopathie. Abdomen plat, entièrement souple et indolore. Petite masse dure, allongée, indolore dans la fosse iliaque gauche. Toucher rectal sp.

Examens de laboratoire : Vitesse de sédimentation : 1 et 3 mm. Hémoglobine : 90%. Erythrocytes : 4.610.000/mm³. Leucocytes : 6400/mm³. La scopie thoracique est normale. La rectoscopie jusqu'à 25 cm montre une muqueuse indemne. Le malade est opéré le 31.8.1956 par le docteur Jost.

Protocole opératoire : Incision de laparotomie médiane sous-ombilicale. Pas de liquide à l'ouverture du péritoine. Exploration : au milieu de la boucle sigmoïdienne, on palpe une masse comme une noix, de consistance dure, sans adhérence avec les organes avoisinants. Pas de dilatation en amont de la tumeur. Le foie ne présente pas de métastase. Décollement colo-pariétal et repérage de l'uretère gauche. Dans l'épaisseur du mésosigmoïde, on palpe deux adénopathies d'allure suspecte. La première se trouve à la racine de la première artère sigmoïdienne, l'autre encore plus profonde, mais sous-péritonéale. Extirpation de ces deux ganglions pour examen extemporané.

Examen des pièces (Institut d'anatomie pathologique, Lausanne, 1956/No 6899, Dr Meyer) : 1) Deux ganglions lymphatiques, l'un de 2 cm de côté, l'autre comme un grain de café. Au microscope, leur structure est régulière, leurs sinus

contiennent des éléments réticulo-endothéliaux proliférants. Il n'y a ni tumeur, ni spécificité. *Diagnostic* : adénite catarrhale. 2) Fragment de côlon mesurant 13 cm de long. A 4 cm d'une des tranches de section se trouve une tumeur annulaire fortement sténosante, s'étendant sur environ 3 cm. Au microscope, on voit que l'infiltration néoplasique traverse la paroi intestinale et qu'elle se présente sous forme de tubes glandulaires irréguliers, montrant un épithélium épaissi, riche en mitoses, et des images en dos à dos. En profondeur de la tumeur, dans le tissu adipeux, on remarque un vaisseau lymphatique dilaté par des éléments néoplasiques. Les tranches de résection sont indemnes de tumeur. On ne trouve pas de ganglion lymphatique dans le matériel. *Diagnostic* : *épithélium glanduliforme*.

Le transit se rétablit difficilement. Un iléus s'installe bientôt, nécessitant une réintervention le 15.9.1956 : décollement d'adhérences d'anses grêles sur la racine du mésosigmoïde. Les suites opératoires sont encore compliquées d'une phlébite au membre inférieur gauche. Le malade quitte enfin le service en bon état le 10.10.1956. Il se porte bien jusqu'en mai 1957 : son médecin, malgré l'absence de toute plainte, lui fait faire un lavement baryté de contrôle (Dr Lathion) qui montre une image lacunaire au bord supérieur du transverse, à l'union de son tiers moyen et de son tiers gauche; cette lacune, de la taille d'une noix, se retrouve à la compression, après évacuation et à l'insufflation, imposant le diagnostic de lésion néoplasique.

Aloïs R. est à nouveau admis dans le Service universitaire de chirurgie de Lausanne le 12.7.1957. Son état général est bon. L'abdomen est plat, souple et indolore. On ne palpe pas de masse suspecte. Le foie et la rate ne sont pas agrandis. Le toucher rectal est normal. Vitesse de sédimentation : 0,5 et 1 mm. Hémoglobine : 105%. Erythrocytes : 5.260.000/mm³. Leucocytes : 5300/mm³. Une nouvelle intervention est pratiquée le 19.7.1957 par le docteur Jost.

Protocole opératoire : Laparotomie médiane selon l'ancienne cicatrice. Exploration : les anses grêles sont collées les unes aux autres par des adhérences. L'estomac, le foie, la vésicule biliaire sont sans lésion. L'anastomose termino-terminale sigmoïdienne est bien perméable; on ne palpe pas de récurrence tumorale ni d'adénopathie dans le mésosigmoïdien. Au milieu du *côlon transverse*, qui par ailleurs est d'aspect et de coloration normaux, on palpe une *tumeur molle de la grosseur d'une prune*, celle-ci s'implantant par sa base sur le mésocôlon. On palpe d'autre part dans le méso transverse trois petits ganglions durs, l'un juste au-dessous de la tumeur, l'autre au voisinage de l'artère colique gauche, le troisième dans le voisinage de l'angle hépatique. Une biopsie extemporanée de ces ganglions ne montre pas de signe de malignité.

Examen anatomique (Institut d'anatomie pathologique, Lausanne, 1957, No 5918) : Macroscopie : fragment de côlon mesurant 16 cm de longueur. A 7 cm d'une des tranches de résection se trouve une masse discoïde surélevée, en partie ulcérée, mesurant 4,5 x 3 cm. Au microscope, il s'agit d'une tumeur constituée de tubes glandulaires irréguliers qui infiltrent partiellement la paroi. Leurs cellules sont sombres, fortement colorées, parfois en mitoses. En quelques points, les tubes sont remplis d'un mucus qui les fait éclater et qui dissocie les tissus environnants.

Diagnostic : *Epithélioma glanduliforme en partie muqueux*.

Les suites opératoires sont simples et le malade peut quitter l'hôpital le 10.8.1957. Il se porte bien jusqu'en janvier 1958 : un lavement baryté de contrôle ne montre aucun signe de récidence. A cette même époque apparaît une grosseur à droite de la cicatrice, qui proémine lors des efforts. Elle est partiellement réductible et peu douloureuse. A la mi-avril apparaissent des nausées parfois suivies de vomissements, le plus souvent post-prandiaux. Un nouveau lavement baryté ne montre pas de lésion suspecte.

Le malade est admis le 4.5.1959 dans le Service universitaire de chirurgie de Lausanne. Son état général est bon. Poids : 67 kg 900. Abdomen souple et indolore. A droite de la ligne épigastrique, on palpe sous la cicatrice de drainage une masse de la taille d'une noix, très ferme, incluse dans la paroi, solidaire de la musculature, indolore. Le foie et la rate ne sont pas agrandis. Le toucher rectal et la rectoscopie sont normaux. Aloïs R. est à nouveau opéré par le docteur Jost le 6.5.1959.

Protocole opératoire : Incision de laparotomie paramédiane verticale de 15 cm passant au-dessus de la masse suspecte (à 5 cm à droite de l'ombilic) emportant la cicatrice de l'orifice de drainage. Incision de l'aponévrose superficielle du grand droit. On palpe alors la masse suspecte dans le muscle. Elle a le volume d'une noix. On l'excise en réséquant la moitié de l'un des ventres du grand droit. Biopsie extemporanée. Pas de liquide à l'ouverture du péritoine. On tombe sur des anses grêles accolées à la paroi. On libère les adhérences pour explorer la cavité. Le foie est de consistance normale, à bords tranchants. L'exploration de la face diaphragmatique révèle, sur le versant postérieur du lobe droit, près du ligament falciforme deux masses, l'une de la taille d'une noix, l'autre de celle d'un petit pois. On arrive à apercevoir la surface du foie à cet endroit, qui est normale. Il s'agit donc probablement de deux métastases profondes qui ne sont pas excisables. Le lobe gauche du foie et l'estomac n'offrent pas de particularité. Fermeture de la paroi en suturant le muscle grand droit et l'aponévrose.

Examen de la pièce (Institut d'anatomie pathologique, Lausanne, 1959, No 4237, Dr Meyer) : Masse de la taille d'une prune revêtue sur l'une de ses faces par un lambeau cutané mesurant 6,5 x 1 cm. En profondeur se trouve un tissu musculaire strié dissocié par une tumeur légèrement fasciculée de coloration grisâtre, de la taille d'une noix. Au microscope, cette tumeur est constituée d'éléments fibroblastiques disposés en faisceaux plus ou moins denses. Les cellules fibroblastiques sont régulières, sans mitose. La prolifération fibroblastique infiltre très nettement le muscle. Par place, on trouve au milieu d'une plage fibreuse quelques éléments musculaires striés isolés. *Diagnostic* : tumeur desmoïde.

Les suites opératoires sont simples et le malade quitte l'hôpital le 22.5.1959.

Il est admis le 6.4.1961 dans le Service de médecine de l'Hôpital de Sierre en raison d'un affaiblissement considérable et d'une perte de poids de 10 kg en un mois dus à son inappétence et à des vomissements de plus en plus fréquents.

Examen clinique : Teint pâle, sclérotiques subictériques; on palpe dans l'épigastre et l'hypochondre droit une masse de la taille d'une tête d'enfant, ferme et douloureuse.

Examens de laboratoire : Hémoglobine : 69% . Vitesse de sédimentation : 47 et 83 mm. Bilirubine totale : 1,25 mg%. Bientôt l'ictère se prononce, une ascite et de volumineux oedèmes des membres inférieurs apparaissent. Le malade décède le 20.8.1961.

Résumé : Aloïs R. subit en 1956 (30 ans) une colectomie segmentaire pour *adénocarcinome annulaire et sténosant du sigmoïde*, puis l'année suivante une seconde colectomie pour un nouvel *adénocarcinome du transverse*. En 1959 (33 ans), au cours d'une nouvelle intervention, on excise une *tumeur desmoïde* qui s'est développée dans l'ancienne cicatrice et l'on découvre à cette occasion deux métastases dans le lobe droit du foie que l'on ne peut enlever; il décède en 1961 à l'âge de 35 ans.

Cas No 20 : Marco R. (III/28), 4.3.1930-25.9.1964, cousin germain de la proposante.

Antécédents personnels : appendicectomie en 1952.

Affection actuelle : Marco R. est admis le 13.6.1964 (34 ans) à la Clinique Sainte-Claire de Sierre en raison d'un ictère qu'il n'a remarqué que depuis 3 jours.

Examens de laboratoire : Vitesse de sédimentation : 20 et 48 mm. Hémoglobine : 14,0 g% ml. Erythrocytes : 3.890.000/mm³. Leucocytes : 8.400/mm³, normalement répartis. Bilirubine totale : 12,0 mg% ml, dont 8,8 mg% sont conjugués. Phosphatase alcaline : 140 UI. SGOT : 100 U. SGPT : 170 U. Fer sérique : 44 gamma% ml. Cholestérol total : 233 mg% ml. B.S.P. : rétention de 35,2% à 45 minutes.

La *radiographie du thorax* est normale. Le *transit baryté* ne met en évidence aucune image de lésion oesophagienne, gastrique ou duodénale. Le malade est opéré le 27.7.1964 par le docteur Boedtker.

Protocole opératoire : Foie très agrandi, verdâtre, sans nodule. Le ligament hépatoduodéal est infiltré par un processus tumoral. La cholangiographie peropératoire, alors que la vésicule est macroscopiquement indemne, montre un stop au voisinage du cystique. L'estomac, le duodénum et le côlon sont macroscopiquement normaux. Hépto-jéjunostomie rétrocolique.

En raison du risque d'hémorragie, le chirurgien renonce à biopsier la masse tumorale. Le malade déjàunit rapidement. Il est transféré le 13.8.1964 à la Clinique La Source à Lausanne, où il reçoit un traitement d'Endoxan sous lequel les masses de l'épigastre et de l'hypochondre droit semblent diminuer. Après plusieurs menaces d'occlusion intestinale cédant à chaque fois au traitement conservateur apparaît soudain une ascite importante traduisant probablement l'envahissement du tronc porte principal dans la région sous-hépatique. Le malade décède brusquement le 25.9.1964. Il n'a pas été autopsié.

Résumé : Marco R. décède à l'âge de 34 ans d'une *tumeur maligne* prenant probablement origine dans les *voies biliaires*.

De la branche D naissent encore les rameaux suivants :

- 1) *Olga B. (III/22)*, née R. le 28.8.1916.
- 2) *Aimé-Henri R. (III/23)*, né le 6.5.1918. Décède le 7.5.1918; la cause de la mort ne figure pas dans l'acte de décès.
- 3) *Cécil R. (III/24)*, né le 2.1.1920.
- 4) *Claudio R. (III/26)*, né le 18.1.1926.
- 5) *Séraphin R. (III/29)*, né le 11.4.1934.

Ces derniers sujets, cousins germains de la proposante, ne présentent aucune anamnèse suspecte de tumeur.

BRANCHE E (Arbre généalogique, figure 2)

Cas No 21 : *Joseph R. (II/11)*, 30.11.1891-23.1.1942, oncle paternel de la proposante.

A été admis en janvier 1942 (51 ans) dans le Service de chirurgie de l'Hôpital de Sierre en raison d'une occlusion intestinale. Le dossier clinique a été détruit. Le registre des opérations effectuées à l'hôpital (volume 1938-1943) mentionne, à propos de ce malade, le 22.1.1942 : sténose à l'angle colique gauche, *néoplasme du côlon*, premier temps d'un anus praeter caecal; le 23.1.1942 : deuxième temps d'un anus praeter caecal; incision diathermique du caecum, hémostase sur hémorragie post-opératoire, suivie du décès le même jour. Il n'y a pas eu au cours de ces interventions de prélèvement pour un examen histologique.

Résumé : Joseph R. est décédé à l'âge de 51 ans d'une hémorragie post-opératoire après une intervention palliative sous forme d'un anus praeter caecal pour un cancer de l'angle colique gauche inextirpable.

- 1) *Roland R. (III/30)*, né le 20.7.1915, cousin germain de la proposante. Aucune anamnèse de troubles évoquant une néoplasie.
- 2) *Aimé R. (III/31)*, né le 23.10.1918, cousin germain de la proposante, décédé à l'âge de 40 ans, dans un accident de la circulation.
- 3) *Odette R. (III/32)*, née le 8.9.1920, cousine germaine de la proposante. N'a présenté jusqu'à ce jour aucun trouble permettant de suspecter l'existence d'une tumeur.
- 4) *Nelly B. (III/33)*, née le 9.9.1923, cousine germaine de la proposante. Outre une appendicectomie, a subi en mars 1974 à l'Hôpital de Sierre une cholécystectomie pour lithiase vésiculaire. L'examen de la cavité abdominale, de même qu'un lavement baryté, n'ont rien révélé de suspect.

BRANCHE G (Arbre généalogique, figure 2)

Alphonse-Robert R. (II/15), 11.8.1896-17.2.1963, oncle paternel de la proposante. Souffrait de goutte et de bronchite chronique. Il est décédé à l'âge de 66 ans d'une bronchopneumonie.

Cas No 22 : Edmond R. (III/38), né le 26.4.1920, cousin germain de la proposante.

A subi à l'âge de 54 ans l'excision d'un lambeau cutané de l'aile du nez centré par une petite néoformation (Dr J. Burgener, Sierre).

Examen histologique : épithélioma basocellulaire de l'aile du nez.

A cette branche appartiennent encore :

- 1) *Espérance A. (III/39)*, née R. le 23.11.1921,
- 2) *Léa R. (III/40)*, née le 28.2.1925,
- 3) *Violette C. (III/41)*, née R. le 21.4.1926,
- 4) *Marie-Antoinette D. (III/42)*, née R. le 11.9.1941,

cousines germaines de la proposante, chez lesquelles jusqu'à ce jour rien n'a laissé suspecter l'existence d'une néoformation.

DISCUSSION

A) Critères de diagnostic

Ainsi qu'il ressort du tableau I, 19 des 27 cancers recensés à ce jour dans la famille R. sont attestés par un protocole opératoire et un rapport d'examen histologique (III/2; III/3; III/5; III/10; III/11; III/17; III/20; III/25, 4 tumeurs; III/27, 2 tumeurs; III/34, 2 tumeurs; III/36; III/37; III/38 et IV/14), 4 par un protocole opératoire seul (II/11, II/13, III/21 et III/28); dans 3 cas (II/1, II/5 et II/7), le diagnostic ne fait pratiquement pas de doute, puisqu'il a été posé par un médecin et a entraîné une sanction chirurgicale, mais les documents, assez anciens (1940, 1932 et 1941) ont été détruits; enfin un seul diagnostic reste douteux (I/1), ne reposant que sur un acte de décès peu précis et sur la tradition familiale.

B) Proportion d'individus atteints de tumeur maligne

Nous n'avons tenu compte dans nos calculs que des sujets ayant atteint l'âge de manifestation minimal que nous avons fixé à 20 ans, la plus jeune patiente (IV/14) étant âgée de 21 ans au moment où a été posé le diagnostic. Nous avons donc exclu 7 enfants morts en bas âge

TABLEAU I :

Tableau récapitulatif des 27 cancers recensés dans la famille R.

Génération / Numero d'ordre	Branché	Cas	Sexe m : homme f : femme	Prénom	Année de naissance	Diagnostic / Age * protocole opératoire + examen histologique	Décès Année/ Age
I/1	A	5	m	Joseph R.	1852	Cancer du côlon probable 57a	1909/57a
II/1	A	6	m	Alfred R.	1878	Sarcome osseux 61a	1940/61a
II/5	C	13	m	Abel-Alexandre R.	1884	Cancer du côlon 43a	1932/48a
II/7	D	14	m	Seraphin R.	1886	Cancer du côlon 55a	1941/55a
II/11	E	21	m	Joseph R.	1891	Cancer de l'angle colique gauche 50a *	1942/50a
II/13	F	4	m	Edouard R.	1894	Cancer du côlon transverse gauche 49a *	1943/49a
II/12	A	7	m	Angelin R.	1907	Adénocarcinome duodéal 53a **	1965/58a
II/13	A	8	m	Charles R.	1909	Adénocarcinome gastrique 46a **	1957/46a
II/5	A	9	m	René R.	1916	Métabolisme cérébral d'un adénocarcinome 24a **	1943/26a
II/10	B	10	m	Pierre R.	1905	Adénocarcinome gastrique 59a **	1971/65a
II/11	B	11	f	Marcelle R., née R.	1908	Fibrosarcome cutané 57a **	en vie
II/17	B	12	f	Robert M., née R.	1922	Carcinome papillaire de l'ovaire 44a **	1968/46a
II/20	D	15	f	Yolande P., née R.	1912	Adénocarcinome du côlon transverse 39a **	1953/41a
II/21	D	16	m	Yvan R.	1913	Cancer du caecum 37a*	1951/37a
II/25	D	17	m	Tancrède R.	1922	Adénocarcinome du côlon transverse droit 32a **	
III/27	D	19	m	Alots R.	1926	Adénocarcinome du côlon ascendant 44a **	
III/26	D	20	m	Marco R.	1930	Adénocarcinome du côlon transverse 31a **	1961/35a
III/34	F	2	m	Edgar R.	1918	Tumeur desmoïde (paroi abdominale) 33a **	1964/34a
III/36	F	3	f	Madeline R.	1920	Cancer des voies biliaires 34a*	en vie
III/37	F	1	f	Elida R., née R.	1923	Adénocarcinome caecal coexistant avec un adéno- carcinome du côlon transverse droit 42a **	1945/24a
III/38	G	22	m	Edmond R.	1920	GIoblastome multiforme 24a **	
IV/14	D	18	f	Patricia R.	1949	Adénocarcinome de l'angle colique droit coexistant avec deux polypes bénins de l'angle droit 50a **	en vie
						Epithélioma basocellulaire de l'aile du nez 54a **	en vie
						Adénocarcinome du caecum coexistant avec un polype bénin du transverse et un polype bénin du caecum 21a**	en vie

(II/9, III/4, 9, 13, 14, 15 et 23), de même que les sujets III/1 et III/7 décédés l'un de maladie infectieuse, l'autre d'un accident. D'autre part, seules sont prises en considération les trois premières générations, la plupart des individus de la quatrième génération, de même que le petit nombre de sujets de la cinquième génération, n'ayant pas encore atteint la trentaine. Ces trois premières générations regroupent donc 54 individus, dont 23 de sexe féminin et 31 de sexe masculin (différence non significative), parmi lesquels 47 ont atteint l'âge adulte.

Le détail de la répartition des individus atteints par sexe et par génération figure sur le tableau récapitulatif (tableau II). Pour l'ensemble des trois premières générations, 16 hommes sont atteints sur 28 (57,1%), 5 femmes sont atteintes sur 19 (26,3%); au total 21 individus sur 47 (44,6%) ont présenté au moins une tumeur maligne.

En ce qui concerne les cancers du côlon, pour l'ensemble des trois premières générations, 9 hommes sont atteints sur 28 (32,1%), 2 femmes sont atteintes sur 19 (10,5%), soit au total 11 individus sur 47 (23,4%).

C) *Mode de transmission*

L'analyse de l'arbre généalogique (figure 2) montre que la prédisposition cancéreuse suit, pour les tumeurs tant coliques qu'extra-coliques, un mode de transmission autosomique dominant, avec toutefois un certain contrôle par le sexe, ainsi qu'en témoigne le nombre significativement plus élevé d'hommes atteints (57,1%) que de femmes (26,3%); ce dernier fait est d'autant plus remarquable qu'aucune des deux tumeurs les plus fréquemment rencontrées dans le sexe féminin, les cancers du sein et de l'utérus, n'est représentée dans cette famille. Notons encore que cette dominance n'est pas tout à fait régulière, puisque Auguste R. (II/3), dont 3 des 6 enfants parvenus à l'âge adulte sont atteints (III/10, III/11 et III/17), semble lui-même avoir été épargné; en effet, il est décédé à l'âge de 78 ans d'une bronchopneumonie; toutefois, comme il n'a pas été autopsié, on ne peut pas complètement exclure l'existence d'une néoplasie méconnue. La pénétrance calculée pour l'ensemble des trois générations est élevée (81%).

D) *Nature et localisation des tumeurs*

Plus de la moitié des tumeurs (16 sur 28, soit 57,1%) sont des adénocarcinomes coliques. Leur localisation est schématiquement représentée sur la figure 8 : dans trois cas elle n'est pas connue (I/1, II/5 et II/7); 4 d'entre elles sont situées sur le caecum et le côlon ascendant (III/21, III/25, III/34 et IV/13), 4 à l'angle hépatique et sur le transverse

TABLEAU II :
Répartition des individus atteints par sexe et par génération

	Nombre d'individus			Tumeurs malignes										Cancer du côlon					
				Nombre			%			Nombre			%						
	♂	♀	Tot.	♂	♀	Tot.	♂	♀	Tot.	♂	♀	Tot.	♂	♀	Tot.				
Generation I	3	-	3	1	-	1	33,0	-	33,0	1	-	1	33,0	-	33,0				
Génération II	7	1	8	5	-	5	71,4	-	62,5	4	-	4	57,1	-	50,0				
Génération III	18	18	36	10	5	15	55,5	27,7	41,6	4	2	6	22,2	11,1	16,6				
Génération I + II + III	28	19	47	16	5	21	57,1	26,3	44,6	9	2	11	32,1	10,5	23,4				
Génération IV	32	39	71		2						1								

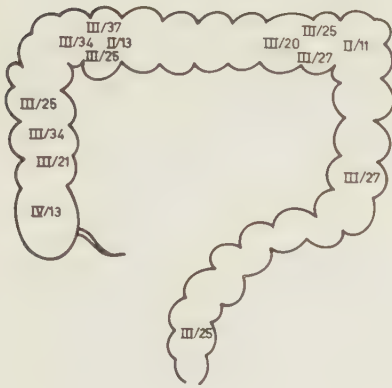


Figure 8 :

Localisation schématique de 14 des 16 tumeurs du gros intestin recensées dans la famille R., de Chalais.

droit (II/13, III/25, III/34 et III/37), 4 sur le transverse gauche et l'angle splénique (II/11, III/20, III/25 et III/27), une enfin sur le sigmoïde (III/27). Les autres tumeurs rencontrées dans cette famille sont :

- un adénocarcinome du rectum (III/25),
- un adénocarcinome duodénal (III/2),
- deux adénocarcinomes gastriques (III/3 et III/10),
- un sarcome osseux (côte; II/1),
- un fibrosarcome cutané de la cuisse (III/11),
- un carcinome papillaire de l'ovaire (III/17),
- un glioblastome multiforme des noyaux de la base (III/36),
- un épithélioma basocellulaire de l'aile du nez (III/38),
- enfin deux tumeurs dont la nature exacte n'a pas pu être précisée : dans l'un des cas (III/4), il s'agit d'une métastase cérébrale d'un adénocarcinome dont l'origine n'a pas été déterminée (le patient étant décédé à son domicile, il n'y a pas eu d'autopsie); dans l'autre (III/28), il s'agit d'une tumeur envahissant les voies biliaires que le chirurgien a renoncé à biopsier, mais qui ne semblait pas toucher le côlon.

Remarquons de plus que, si trois des membres de la famille présentent des tumeurs multiples soit simultanées, soit successives, aucun d'entre eux n'offre l'exemple d'une association de tumeurs malignes issues d'organes différents¹. Ainsi, le cas III/34 montre la coexistence d'un adénocarcinome caecal et d'un adénocarcinome du transverse droit, le cas III/27 la succession d'un adénocarcinome du sigmoïde et d'un

¹ Depuis la rédaction de notre travail, la survenue d'un adénocarcinome de l'utérus dans le cas No 1 (III/37), nous oblige à modifier ce point de vue.

adénocarcinome du transverse gauche; le cas III/25 montre la séquence de trois adénocarcinomes localisés, le premier au transverse droit, le second à l'ascendant, puis le troisième au transverse gauche, ce dernier coexistant avec un polype rectal malin. Mentionnons cependant, à titre de curiosité, qu'un de nos malades (III/27), atteint successivement de deux cancers coliques distincts, a fini par développer une tumeur desmoïde sur sa cicatrice de laparotomie.

E) *Age moyen de survenue du cancer*

L'âge de survenue des tumeurs malignes dans leur ensemble (en ne prenant en considération que la date d'apparition de la première tumeur) ou, à défaut, l'âge de décès dû au cancer est, dans cette famille, pour le seul représentant de la génération I, de 57 ans, pour la génération II de 52,8 ans, pour la génération III de 42,4 ans, soit pour les trois générations un âge moyen de 45 ans. L'âge moyen de survenue des seuls cancers du côlon est, pour la génération I de 57 ans, pour la génération II de 52,8 ans, pour la génération III de 38,5 ans, soit pour l'ensemble des trois générations une moyenne de 47,2 ans. Bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions de ces résultats, remarquons toutefois que l'âge de manifestation des cancers coliques semble nettement diminué par rapport à l'âge généralement observé dans les cas des tumeurs coliques non familiales (5ème, 6ème et 7ème décennies, selon *Mendeloff*, 1966).

F) *Polypes, polyposes et cancer* (voir classification, tableau III)

La découverte de polypes isolés chez trois des membres de la famille (deux polypes métaplasiques dans le cas III/37, un polype adénomateux avec un début de transformation maligne dans le cas III/25 et deux polypes adénomateux bénins dans le cas IV/13) nous oblige à aborder le sujet controversé des relations entre les polypes et le cancer du gros intestin. Sans vouloir présenter une revue exhaustive de la très abondante littérature consacrée à ce problème, nous rappellerons cependant quelques points.

Reed et Neel (1955), collationnant les études de *Helwig* (1947), *Bacon* (1949) et *Gianturco et Miller* (1953), considèrent que 10% au moins de tous les malades examinés radiologiquement et sigmoïdoscopiquement sont porteurs d'un ou de plusieurs polypes du côlon. *Swinton et Haug* (1947) en découvrent chez 7% de 1843 individus autopsiés consécutivement. *Portes et Majarakis* (1957), sur 50 000 rectoscopies de routine, trouvent dans 8% des cas une ou plusieurs tumeurs polypoïdes. *Chapman* (1963), sur une série d'autopsies consécutives, découvre un ou plusieurs polypes chez 20% des individus entre 20 et 50 ans, chez 35% entre 50 et 60 ans et chez 50% après 60 ans. Si certains auteurs comme

TABLEAU III :

Classification des affections héréditaires se manifestant par des tumeurs malignes

A. Entités nosologiques dans lesquelles une tumeur maligne est la seule manifestation d'une altération génétique :

- 1) adénocarcinomatose héréditaire (Anderson, 1970) ou syndrome du cancer familial (Lynch, 1967), autosomique dominant;
- 2) chemodectome (paraganglioma des glomus carotidien et jugulaire), autosomique dominant;
- 3) adénomatoses polyendocrines (parmi lesquelles le syndrome de Zollinger-Ellison), autosomique dominant;
- 4) rétinoblastome, autosomique dominant.

B. Lésions précancéreuses :

- 1) polypose familiale, autosomique dominant;
- 2) syndrome de Gardner, autosomique dominant;
- 3) syndrome de Peutz-Jeghers, autosomique dominant;
- 4) polypose discrète, autosomique dominant;
- 5) syndrome du naevus basocellulaire, autosomique dominant;
- 6) tylose, autosomique dominant;
- 7) xeroderma pigmentosum, épithéliomas baso- et spinocellulaires, mélanomes, autosomique récessif.

C. Syndromes où une néoplasie est possible :

- 1) phacomatoses (transmission autosomique dominante)
 - a) maladie de von Recklinghausen,
 - b) maladie de von Hippel-Lindau,
 - c) sclérose tubéreuse de Bourneville;
- 2) exostoses multiples;
- 3) syndrome de Werner.

D. Maladies héréditaires avec leucémies ou lymphomes associés :

- 1) agammaglobulinémie (lymphomes malins), autosomique récessif;
- 2) agammaglobulinémie type Bruton (leucémies et lymphomes malins), transmission liée au sexe;
- 3) anémie de Fanconi (leucémies monoblastiques et myéloblastiques aiguës), autosomique récessif;
- 4) syndrome de Bloom (érythème télangiectasique, leucémie myéloïde), autosomique récessif;
- 5) syndrome de Louis-Bar (lymphomes malins, lymphosarcomes et leucémies aiguës), autosomique récessif;
- 6) syndrome de Chediak-Higashi (lymphomes malins), autosomique récessif;
- 7) syndrome de Wiskott-Aldrich (lymphomes malins, leucémies myéloïdes), transmission liée au sexe.

Spratt et coll. (1958), *Scarborough* (1960) ou *Horn* (1971) nient toute relation entre polypes et cancer, nombre d'autres comme *Morson* (1968) et *Potet* et *Soullard* (1971) considèrent les polypes comme une lésion précancéreuse. Cependant pour *Castelman* et *Krickstein* (1962), qui ont suivi attentivement près de 4000 malades, l'incidence du cancer du côlon n'est pas plus élevée chez les porteurs de polypes que chez ceux qui en sont dépourvus. Bien qu'il existe quelques observations privilégiées montrant chez un même malade tous les stades d'évolution d'un polype bénin vers un adénocarcinome (*Edelmann*, 1970), nous nous rangeons à l'avis de ce dernier qui conclut ainsi son étude : "Il est actuellement impossible de fixer la place de la dégénérescence d'un polype préexistant dans l'étiologie de l'ensemble des cancers du côlon et du rectum. Est-ce un mode de début exceptionnel ? Ou au contraire l'étiologie la plus fréquente ? On ne peut répondre que par un aveu d'ignorance."

Pour ce qui est de la polyposé familiale classique, dont la première description remonte à *Menzel* en 1721, rappelons seulement qu'elle est une affection autosomique dominante, caractérisée par l'apparition dans l'adolescence de milliers de polypes adénomateux tapissant les muqueuses colique et rectale, dont un certain nombre se transformeront à coup sûr en adénocarcinome; c'est ainsi qu'à l'âge de 30 ans, environ 50% des individus atteints ont déjà développé une tumeur colique maligne, ce chiffre s'élevant à près de 100% à l'âge de 60 ans (*Gardner*, 1951; *Dukes*, 1952; *Veale*, 1965; *Pierce*, 1968, 1972). Le syndrome de *Gardner* (1951, 1953, 1962, 1972) associe une polyposé diffuse, le plus souvent colique mais parfois aussi gastrique ou grêle, et des tumeurs ectodermiques bénignes telles que des ostéomes, fibromes, kystes sébacés ou épidermoïdes. Son mode de transmission est autosomique dominant et le risque de dégénérescence maligne de ces polypes est également considérable. Il est évident que le petit nombre de polypes découverts chez 3 de nos malades et l'absence de troubles associés permet d'emblée d'exclure l'existence dans notre famille de ces deux types de polyposé.

Mis à part ces entités génétiquement bien délimitées, dans lesquelles une néoplasie se transmet selon un mode mendélien classique, le plus souvent dominant, il existe indubitablement un autre type de prédisposition au cancer, certes moins régulier mais tout de même bien établi statistiquement, à caractère multifactoriel. Beaucoup d'études ont été consacrées à ce sujet, dont certaines sont imposantes par la masse des documents compilés (par exemple *Clemmensen*, 1965). D'une façon générale, on constate que la fréquence des tumeurs de même localisation que celle du probant est significativement plus élevée dans sa famille que dans les familles témoins, alors que les tumeurs d'autres localisations ne sont pas plus nombreuses que dans les familles témoins. *Stern* (1960) conclut ainsi que, si des facteurs héréditaires sont impliqués dans la genèse des tumeurs, certains génotypes sont spécifiques de certains types de tumeurs, mais qu'aucun génotype ne semble inclure une prédisposition au cancer en général ("such genotypes are specific for different types of tumors. No genotypes seem to lead to "cancer in general").

D'autre part, *Lynch* et coll. (1973) retrouvent parmi les proches parents (1er degré) de 7% des cancéreux (tumeurs de toutes localisations) un excès (3 ou davantage) de cancers, alors que les parents de 46% d'entre eux ne sont porteurs d'aucune tumeur, ce qui leur permet de distinguer les familles susceptibles (dans le premier cas) des familles résistantes au cancer (dans le second cas). Une prédisposition familiale peut être ainsi observée pour les cancers du sein (*Lynch* et *Krush*, 1971; *Lynch* et coll., 1972), de l'estomac et du côlon. Pour le cancer du côlon, les études de *Bargen* et coll. (1941), *Moertel* et coll. (1958), *Woolf* (1958), *Macklin* (1960), démontrent toutes une incidence significativement plus élevée de tumeurs malignes coliques parmi les proches parents d'individus atteints.

A côté de cette prédisposition de type multifactoriel, le cancer du côlon peut se transmettre, en l'absence de polyposé, selon un mode autosomique dominant. *Mathis* (1962), par exemple, trouve dans une famille argovienne comprenant 79 individus en trois générations, 11 sujets (5 hommes, 6 femmes) atteints de cancer du côlon ou du rectum. Chez l'un d'entre eux coexistent un adénocarcinome caecal, un adénocarcinome de l'angle gauche, deux polypes du sigmoïde (l'un bénin, l'autre malin) et un polype bénin du transverse. Chez un autre coexistent un adénocarcinome rectal et un polype pédiculé bénin du rectum. Chez un troisième, *Mathis* mentionne des tumeurs multiples qu'il n'a pu spécifier davantage. Enfin, chez un quatrième, se sont succédé un cancer du transverse et un cancer iléo-caecal. L'âge moyen de manifestation est, pour l'ensemble des trois générations, de 43,2 ans. *Mathis* recense encore dans cette famille un cancer du foie, dont on ne sait s'il est primitif ou métastatique. *Aure* et *Nilsson* (1965) décrivent une famille de 26 membres en trois générations, dont 7 sont atteints de cancer colique et 3 de cancer gastrique; remarquable est l'accumulation de 5 cancers coliques parmi 7 frères et soeurs dont la mère fut elle-même atteinte. L'âge moyen de manifestation est de 50,2 ans. *Heinzelmann* (1964) rapporte une famille de 80 individus en quatre générations, dont 8 sont atteints de cancer du côlon, avec un âge moyen de manifestation de 47,7 ans. L'un d'eux présente successivement 3 tumeurs : un cancer du transverse, suivi 30 ans plus tard et dans la même année, d'un cancer du côlon descendant, puis de l'ascendant. Son frère est lui aussi porteur successivement de deux tumeurs coliques. D'autre part trois femmes de cette famille sont également décédées de tumeur maligne, soit deux de l'utérus et une du sein. *Dunstone* et *Knaggs* (1972) ont publié une famille de 104 individus en quatre générations, parmi lesquels 22 (12 hommes, 10 femmes) sont atteints de cancer (17 du côlon et 5 du rectum) avec un âge moyen de manifestation de 51,4 ans.

TABLEAU IV :
Cancer du côlon sur un terrain familial (Revue de la littérature)

Auteurs	Nombre de générations	Nombre d'individus			Tumeurs malignes			Cancer du côlon			Cancers multiples			Cancers multiples dont le côlon		
		♂	♀	Tot.	♂	♀	Tot.	%	♂	♀	Tot.	%	♂	♀	Tot.	%
Martin, famille "G" (Lynch & Krush, 1971)	5			684			96	14,0	30	23	53	7,7			13	
Lynch & Krush, 1967																
famille no 1				206	13	29	42	20,3	2	8	10	4,8	2	5	7	2,5
famille no 2	3			65	7	11	18	27,6	4	5	9	1,3	2	4	6	2,2
famille no 3	4			13	6	6	12		6	4	10		1	2	3	1,2
famille no 4	3	6	9	15	2	6	8		1	3	4		-	2	2	-
famille no 5	3			378	41	41	82	21,6	26	11	37	9,7	3	7	10	2,6
famille no 6	3			40	7	4	11	27,5	7	4	11	27,5	4	2	6	4,2
Lynch H.T., Swartz, M., Lynch J. & Krush, 1972	4			44	5	13	18	40,9	5	5	10	22,7	3	2	5	3,2
Mathis, 1962	3			79			12	15,1	5	6	11	22,9	2	1	3	2,1
Heinzelmann, 1964	4			80			10	12,5	7	1	8	10,0	2	-	2	-
Dunstone & Knaggs, 1972	4			104	12	10	22	21,1			16	15,3		2		2
Etude personnelle	3	28	19	47	16	5	21	44,6	9	2	11	23,4	3	-	3	-
Kluge, 1964 *	4										9					
Aure & Nilsson, 1965 *	3			26	7	3	10			6	1	7				
Bieler & Helm, 1965 *	3			22			10						2	2	2	2
Kartagenet & Wyler, 1966 *				11	3	5	8						2	1	3	1
Fielding, 1969 *	2			?	3	3	6		3	3	6					

* Etudes ne comportant que des données fragmentaires.

D'autres auteurs, tels que *Kluge* (1964), *Bieler et Heim* (1965), *Kartagener et Wyler* (1966) ou *Fielding* (1969), présentent des familles semblables.

Enfin l'on peut distinguer, parmi les familles à cancer, une entité connue sous le nom de "syndrome du cancer familial" (*Lynch et Krush*, 1973) ou "adénocarcinomatose héréditaire" (*Anderson*, 1970) dont les critères de diagnostic sont :

- a) une fréquence élevée (au moins 20%) d'adénocarcinomes principalement coliques et endométriaux,
- b) un excès (par rapport au commun de la population) de tumeurs malignes multiples, qu'elles surviennent simultanément ou successivement chez le même individu,
- c) un âge de manifestation nettement plus bas que l'âge habituel pour chaque type de cancer,
- d) un mode de transmission autosomique dominant.

L'exemple le plus typique et le plus impressionnant de ce syndrome est certainement celui de la famille "G", dont l'étude commencée en 1859 par *Warthin* et publiée une première fois en 1913 fut complétée par ce même auteur en 1925, puis par *Hauser et Weller* en 1936, enfin récemment par *Lynch et Krush* (1971). Elle comprenait en 1971 684 individus, dont 96 atteints de tumeur maligne, parmi lesquels 13 de tumeurs multiples (au total 113 tumeurs). Les cancers les plus fréquents sont les adénocarcinomes coliques (53), endométriaux (18) et gastriques (8), suivis des sarcomes (5) et des tumeurs du sein (4). *Lynch et coll.* (1967, 1972) ont décrit 7 autres familles qui, quoique moins nombreuses, n'en présentent pas moins tous les caractères de l'adénocarcinomatose héréditaire (voir tableau IV).

Notre famille, dans laquelle 27 tumeurs malignes — pour la plupart des adénocarcinomes du côlon — ont pu être diagnostiquées à travers quatre générations, vient confirmer l'existence de ce "syndrome du cancer familial" ou "adénocarcinomatose héréditaire". Cet exemple est d'autant plus démonstratif que les 7 branches de cette grande famille descendent d'un ancêtre commun (R. Joseph, 1852-1909), décédé à l'âge de 57 ans, selon toute vraisemblance, d'un cancer du côlon.

RESUME

Description d'une famille originaire du Valais (Suisse), atteinte d'adénocarcinomatose héréditaire. L'arbre généalogique s'étend sur quatre générations; les trois premières comprennent 47 individus (28

hommes, 19 femmes), dont 21 (16 hommes, 5 femmes), soit 44,6%, sont atteints de tumeurs malignes; sur les 32 personnes de la quatrième génération, une seule est atteinte jusqu'à ce jour (jeune fille de 21 ans, IV/14). On dénombre en tout 27 tumeurs : 16 adénocarcinomes coliques, deux adénocarcinomes gastriques, un adénocarcinome duodénal, un adénocarcinome rectal, un carcinome papillaire de l'ovaire, un sarcome osseux, un fibrosarcome cutané, un glioblastome multiforme des noyaux de la base du cerveau, un épithélioma basocellulaire, ainsi qu'une métastase cérébrale d'un adénocarcinome, dont l'origine n'a pas été déterminée, et une tumeur envahissant les voies biliaires. Trois membres de la famille présentent des tumeurs multiples. Chez trois malades, l'adénocarcinome colique s'accompagne d'un ou de deux polypes.

L'âge moyen de survenue du cancer est de 45 ans pour l'ensemble des tumeurs; il s'abaisse très nettement de la deuxième à la troisième génération (antéposition). La transmission suit un mode autosomique dominant, avec une prédilection pour le sexe masculin (57,1% d'hommes atteints contre 26,3% de femmes). La pénétrance est d'environ 80%. Les critères de diagnostic de l'adénocarcinomatose héréditaire sont discutés dans le cadre d'une revue des différentes formes familiales de cancer.

SUMMARY

An account is given of a family from the Canton of Valais, suffering from hereditary adenocarcinomatosis. The pedigree extends over four generations; the first three comprise 47 individuals (28 males, 19 females), of whom 21 (16 males and 5 females), i.e. 44.6%, are affected with malignant tumours. Of the 32 people in the fourth generation, only one individual is affected to date (a girl aged 21, IV/14).

There were 27 tumours in all : 16 adenocarcinomas of the colon, two gastric adenocarcinomas, one duodenal adenocarcinoma, one rectal adenocarcinoma, one papillary carcinoma of the ovary, one osseous sarcoma, one cutaneous fibrosarcoma, a multiform glioblastoma of the basal nuclei of the brain, a basocellular epithelioma, also a cerebral metastasis from an adenocarcinoma, the origin of which has not been established, and a tumour invading the biliary tract. Three members of the family suffered from multiple tumours. In three of the patients, the colonic adenocarcinoma was accompanied by one or two polyps.

The average age at the onset for all the tumours was 45 years. It was definitely lower in the third than the second generation (anticipation). The transmission was autosomal dominant, with predilection for the

male sex (57.1% male and 26.3% female patients). The penetrance was about 80%. The author finally discusses the diagnostic criteria for hereditary adenocarcinoma and reviews the different familial forms of cancer.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser beschreibt eine Walliser Familie mit hereditärer Adenokarzinomatose. Der Stammbaum erstreckt sich auf 4 Generationen. Die ersten drei umfassen 47 Individuen (28 Männer und 19 Frauen), von denen 21 (44,6%) von malignen Tumoren befallen sind (16 Männer und 5 Frauen); von den 32 Personen der vierten Generation ist bis heute nur ein 21jähriges Mädchen befallen (IV/14). Insgesamt weisen die 22 Patienten 27 Tumoren auf : 16 Adenokarzinome des Dickdarms, 2 des Magens, 1 des Dünndarms, 1 des Rectums, 1 papilläres Karzinom des Eierstocks, 1 Knochensarkom, 1 Fibrosarkom der Haut, 1 multiformes Glioblastom der Stammganglien, 1 basozelluläres Epitheliom; ferner fanden sich eine Gehirnmetastase eines Adenokarzinoms, dessen Ursprung nicht festgestellt werden konnte, sowie ein Tumor der Gallenwege. Drei Familienmitglieder wiesen mehrere Tumoren auf. Bei drei Patienten zeigten sich neben dem Dickdarmkarzinom ein oder zwei Polypen.

Das Durchschnittsalter bei der Krebsmanifestation betrug 45 Jahre; in den beiden letzten Generationen liess sich eine deutliche Senkung des Manifestationsalters (Antizipation) erkennen. Der Erbgang ist autosomal dominant mit einer Prädilektion für das männliche Geschlecht (57,1% befallene Männer gegenüber 26,3% Frauen). Die Penetranz ist ungefähr 80%. Die diagnostischen Kriterien der hereditären Adenokarzinomatose werden diskutiert, sowie eine Uebersicht über die verschiedenen Formen des familiär auftretenden Krebses gegeben.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSON D.E. : Genetic varieties of neoplasia. In : Genetic concepts and neoplasia. A collection of papers presented at the twenty-third Annual Symposium of Fundamental Cancer Research, 1969. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1970.
2. AURE J.C. and NILSSON S. : Familial disposition of cancer of the gastrointestinal tract. *Acta chir. scand.*, 129, 644-648, 1965.
3. BACON H.E. : Anus, rectum and sigmoid colon : diagnosis and treatment. J.B. Lippincott, Philadelphie, 1949.
4. BACON H.E. : Cancer of colon, rectum and anal canal. J.B. Lippincott, Philadelphie, 1964.

5. BARGEN J.A., MAYO C.W. and GIFFIN L.E. : Familial trends in human cancer. *J. Hered.*, 32, 7-10, 1941.
6. BIELER V. und HEIM U. : Doppelkarzinom bei Geschwistern. Familiäre Häufung von Genital- und Intestinalkarzinomen. *Schweiz. med. Wschr.*, 95, 496-497, 1965.
7. BROCA P. : Traité des tumeurs. Tome premier : Des tumeurs en général. P. Asselin, libraire de la Faculté de Médecine, Paris, 1866.
8. CASTELMAN B. and KRICKSTEIN H.I. : Do adenomatous polyps of the colon become malignant ? *New Engl. J. Med.*, 267, 469-475, 1962.
9. CHAPMAN I. : Adenomatous polyps of large intestine : incidence and distribution. *Ann. Surg.*, 157, 223-226, 1963.
10. CLEMMENSEN J. : Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms. I. Review and results. *Acta path. microbiol. scand.*, (Suppl.) 174, 1965, 543 p.
11. DUKES C.E. : Familial intestinal polyposis. *Ann. Eugen.*, 17, 1-29, 1952.
12. DUNSTONE G.H. and KNAGGS T.W.L. : Familial cancer of the colon and rectum. *J. med. Genet.*, 9, 451-456, 1972.
13. EDELMANN G. : Polypes recto-coliques et cancer. *Ann. Chir.*, 25, 627, 1970.
14. FIELDING J.F. : Familial non-polypotic carcinoma of colon. *Brit. med. J.*, 1969/I, 512-513.
15. GARDNER E.J. : A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Amer. J. hum. Genet.*, 3, 167-176, 1951.
16. GARDNER E.J. : Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts. *Amer. J. hum. Genet.*, 14, 376-390, 1962.
17. GARDNER E.J. : Discovery of the Gardner syndrome. *Birth Defects : Orig. Art. Ser.*, vol. 8, No 2, p. 48-51, 1972.
18. GARDNER E.J. and RICHARDS R.C. : Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Amer. J. hum. Genet.*, 5, 139-147, 1953.
19. GIANTURCO C. and MILLER G.A. : Program for the detection of colonic and rectal polyps. *J. Amer. med. Ass.*, 153, 1429-1430, 1953.
20. HAUSER I.J. and WELLER C.V. : Further report on cancer family of Warthin. *Amer. J. Cancer*, 27, 434-449, 1936.
21. HEINZELMANN F. : Über eine Krebsfamilie : ein Beitrag zur Frage der Heredität des Colonkarzinoms. *Helv. chir. Acta*, 3, 316-324, 1964.
22. HELWIG E.B. : The evolution of adenomas of the large intestine and their relation to carcinoma. *Surg. Gynec. Obstet.*, 84, 36-49, 1947.
23. HORN R.C. : Malignant potential of polypoid lesions of the colon and rectum. *Cancer*, 28, 146-152, 1971.
24. KARTAGENER M. und WYLER J. : Familiäre Häufung von Doppelmalig-nomen. *Schweiz. med. Wschr.*, 96, 218-219, 1966.

25. KLUGE T. : Familial cancer of the colon. *Acta chir. scand.*, 127, 392-398, 1964.
26. LYNCH H.T. : Hereditary factors in carcinoma. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1967.
27. LYNCH H.T. : Familial cancer prevalence spanning eight years. *Arch. intern. Med.*, 134, 931-938, 1974.
28. LYNCH H.T., GUIRGIS H., SWARTZ M., LYNCH J., KRUSH A.J. and KAPLAN A.R. : Genetics and colon cancer. *Arch. Surg.*, 106, 669-675, 1973.
29. LYNCH H.T. and KAPLAN A.R. : Cancer concordance and the hypothesis of autosomal dominant transmission of cancer diathesis in a remarkable kindred. *Oncology*, 30, 210-216, 1974.
30. LYNCH H.T. and KRUSH A.J. : Heredity and adenocarcinoma of the colon. *Gastroenterology*, 53, 517-527, 1967.
31. LYNCH H.T. and KRUSH A.J. : Cancer family "G" revisited : 1895-1970. *Cancer*, 27, 1505-1511, 1971.
32. LYNCH H.T. and KRUSH A.J. : Differential diagnosis of the cancer family syndrome. *Surg. Gynec. Obstet.*, 136, 221-224, 1973.
33. LYNCH H.T., KRUSH A.J. and GUIRGIS H. : Genetic factors in families with combined gastrointestinal and breast cancer. *Amer. J. Gastroent.*, 59, 31-40, 1973.
34. LYNCH H.T., KRUSH A.J., HARLAN W.L. and SHARP E.A. : Association of soft tissue sarcoma, leukemia and brain tumors in families affected with breast cancer. *Amer. Surg.*, 39, 199-206, 1973.
35. LYNCH H.T., KRUSH A.J. and KAPLAN A.R. : Cancer frequency variations among and within families. *Acta Genet. med. (Roma)*, 21, 53-65, 1972.
36. LYNCH H.T., KRUSH A.J. and LARSEN A.L. : Heredity and multiple primary malignant neoplasms : six cancer families. *Amer. J. med. Sci.*, 254, 322-329, 1967.
37. LYNCH H.T., KRUSH A.J., LEMON H.M., KAPLAN A.R., CONDIT P.T. and BOTTOLMEY R.H. : Tumor variations in families with breast cancer. *J. Amer. med. Ass.*, 222, 1631-1635, 1972.
38. LYNCH H.T., SHAW M.W., MAGNUSON C.W., LARSEN A.L. and KRUSH A.J. : Hereditary factors in cancer : study of two large midwestern kindreds. *Arch. intern. Med.*, 117, 206-212, 1966.
39. LYNCH H.T., SWARTZ M., LYNCH J. and KRUSH A.J. : A family study of adenocarcinoma of the colon and multiple primary cancer. *Surg. Gynec. Obstet.*, 134, 781-786, 1972.
40. LYNCH J.F., LYNCH H.T., HARRIS R.E., GUIRGIS H.A. and LYNCH P.M. : Statistics and genetics of the "cancer family syndrome". Vth Int. Cong. Hum. Genet., Mexico, 1976. Excerpta Medica, International Congress Series No 397, 1976, p. 88.
41. MACKLIN M.T. : Inheritance of cancer of the stomach and large intestine in man. *J. nat. Cancer Inst.*, 24, 551-571, 1960.

42. MATHIS M. : Familiäres Colonkarzinom. Ein Stammbaum aus dem Kanton Aargau. *Schweiz. med. Wschr.*, 51, 1673-1678, 1962.
43. MENDELOFF A.I. : Diseases of the colon and rectum. In : Principles of Internal Medicine (T.R. Harrison, R.D. Adams et al., ed.). 5th ed. McGraw Hill Book Company, New York, 1966, p. 1028.
44. MENZEL : Cité par Bacon H.E., 1964.
45. MOERTEL C.G., BARGEN J.A. and DOCKERTY M.B. : Multiple carcinomas of the large intestine. A review of the literature. *Gastroenterology*, 34, 85-98, 1958.
46. MORSON B.C. : Precancerous and early malignant lesions of the large intestine. *Brit. J. Surg.*, 55, 725-731, 1968.
47. PIERCE E.R. : Some genetic aspects of familial polyposis of the colon in a kindred of 1422 members. *Dis. Colon Rect.*, 11, 321-329, 1968.
48. PIERCE E.R. : Pleiotropism and heterogeneity in hereditary intestinal polyposis. *Birth Defects : Orig. Art. Ser.*, vol. 8, No 2, p. 52-62, 1972.
49. PORTES C. and MAJARAKIS J.D. : Proctosigmoidoscopy-incidence of polyps in 50.000 examinations. *J. Amer. med. Ass.*, 163, 411-413, 1957.
50. POTET F. and SOULLARD J. : Rectosigmoidal polyadenomas : predestination or malignant transformation (degeneration). *Amer. J. Proctol.*, 22, 182-183, 1971.
51. REED T.E. and NEEL J.V. : A genetic study of multiple intestinal polyposis of the colon (with an appendix deriving a method of estimating relative fitness). *Amer. J. hum. Genet.*, 7, 236-263, 1955.
52. SCARBOROUGH R.A. : The relationship between polyps and carcinoma of the colon and rectum. *Dis. Colon Rect.*, 3, 336-342, 1960.
53. SPRATT J.S., ACKERMANN L.V. and MOYER C.A. : Relationship of polyps of the colon to colonic cancer. *Ann. Surg.*, 148, 682-698, 1958.
54. STERN C. : Principles of human genetics. (2nd ed.) W.H. Freeman, San Francisco-London, 1960.
55. SWINTON N.W. and HAUG A.D. : The frequency of precancerous lesions in the rectum and colon. *Lahey Clin. Bull.*, 5, 84-88, 1947.
56. VEALE A.M.O. : Intestinal polyposis. Cambridge University Press, London, 1965.
57. WARTHIN A.S. : Heredity with reference to carcinoma : as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan. *Arch. intern. Med.*, 12, 546-555, 1913.
58. WARTHIN A.S. : Further study of a cancer family. *J. Cancer Res.*, 9, 279-286, 1925.
59. WOOLF C.M. : A genetic study of carcinoma of the large intestine. *Amer. J. hum. Genet.*, 10, 42-47, 1958.

Adresse de l'auteur :

Dr J.-D. DUBOSSON, Institut de Génétique médicale, 8, chemin Thury, 1206 GENEVE (Suisse).

